Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Roemer

Untersuchung über das Verhalten der enzymatisch bestimmten Glucose bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen in der ersten Dekade

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des

DOKTORGRADES

der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer hohen medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

FRITZ WEIKERT

aus Künzelsau

1964

8068

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0099

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. Roemer

Untersuchung über das Verhalten der enzymatisch bestimmten Glucose bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen in der ersten Dekade

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des

DOKTORGRADES

der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer hohen medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

FRITZ WEIKERT

aus Künzelsau

1964

Dekan : Professor Dr. H. Harms
1. Referent : Dozent Dr. G. Jung
2. Referent : Professor Dr. H. Roemer

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	5
Historischer Überblick	6
Grundlagen der Blutzuckerbestimmung	11
Methodik	14
Praktische Ausführung	18
Arbeitsweise	20
Material	22
Resultate	23
Statistik	62
Ergebnisse und Diskussion	73
Zusammenfassung der Ergebnisse	77
Schlussfolgerung	84
Literaturnachweis	85

Einleitung und Problemstellung

Wiederholt schon wurde die Frage eines Normwertes für den Gehalt an Blutglucose beim neugeborenen Kind zu klären versucht. Aber die unterschiedlichen Methoden, die dabei angewandt wurden, führten bisher zu keiner übereinstimmenden Lösung. Häufig war auch die Zahl der untersuchten Kinder viel zu klein, um bei der grossen Streuung des Blutzuckerwertes zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Selbst der Zeitpunkt der Blutentnahme war bei den einzelnen Autoren verschieden.
Fast alle bisher für die Bestimmung der Blutglucose verwendeten Methoden stützen sich auf die reduzierende Eigenschaft des Zuckers. Veränderte Bedingungen bei der Eiweissfällung haben zur Entdeckung von weiteren, mitbestimmenden reduzierenden Substanzen wie z.B. Harnsäure, Lactose, Pentosen, Vitamin C, Glutathion geführt.
Diese beträchtlich hohe Restreduktionsfraktion (Gesamtreduktion minus "wahrer" Blutzucker) erklärt ohne Zweifel die hohen Blutzuckerwerte, die man durch unspezifische Untersuchungen erhalten hat.

Durch eine neue Methode, mit der ausschliesslich D-Glucose im Blut erfasst wird, gelang es, die bisher gefundenen Blutzuckerwerte kritisch zu betrachten.

Die vorliegende Arbeit versucht, die Frage nach den Normwerten der Blutglucose bei Neugeborenen und einigen Frühgeborenen in den ersten 8 Lebenstagen zu beantworten.

Historischer Überblick

Schon im Jahre 1926 stellten REVESZ und TUROLT fest, dass Neugeborene einschliesslich der Frühgeborenen bei der Geburt normale, denen der Mutter entsprechende Blutzuckerwerte haben. Liegt der mütterliche Blutzuckerspiegel innerhalb physiologischer Grenzen, dann besteht keine Differenz zwischen dem Blutzucker der Mutter und dem des Nabelschnurblutes.
Im gleichen Jahr fanden TALBOT und SCHIFF bei schweren Störungen von Erwachsenen nur geringe Blutzuckerschwankungen. Dagegen führte absoluter Nahrungsentzug beim Neugeborenen und Säugling zu einer beträchtlichen Senkung des Blutzuckerspiegels um mehr als die Hälfte des Nüchternwertes.

Blutzucker und Gewicht zeigen grösste Abhängigkeit voneinander, meinte A. KÖHLER 1932. Bei Kindern, deren Gewicht nur um wenig sinkt, z.B. bei Frühgeborenen, sinkt im allgemeinen auch der Blutzucker nicht so stark wie bei anderen Neugeborenen. Auf die Frage nach dem Nüchternwert des Blutzuckers fand KÖHLER, dass die Werte in der ersten Lebenswoche bis zur fünften Stunde nach der Mahlzeit noch abfallen. Der Zeitpunkt des tiefsten Blutzuckerwertes ist recht unterschiedlich. Er kann schon nach wenigen Stunden oder auch erst am 2. und 3. Tag erreicht werden. So berichteten 1936 SHERMAN H.G., SCHRETTER u. NEWINNY, MARTINOLLI.
Nach Untersuchungen von SCHLOMKA G. u. H. FRENTZEN im Jahre 1938, ist der Schwankungsgrad des Blutzuckers im Durchschnitt eindeutig und zwar nimmt das Ausmaß der Spontanschwankungen mit steigendem Lebensalter ab. Der Blutzucker des Neugeborenen ist dadurch, dass sich der Kohlenhydratstoffwechsel in den ersten Lebenstagen erst einspielen muss, starken individuellen Schwankungen unterworfen.
Auch FERRI berichtet 1936 mit wenigen Ausnahmen von ei-

nem starken Absinken des Blutzuckers bei Neugeborenen, was mit dem physiologischen Gewichtssturz etwa parallel geht.
Bei 37 Neugeborenen fanden KETTERINGHAM und AUSTIN 1938 zur Zeit der Geburt einen Durchschnittswert des Blutzukkers von 103 mg%, der aber schon in den ersten 3-6 Stunden auf 67 mg% abfiel.
Um die grossen Differenzen zu vermeiden, forderte Mc KITTRIK 1940 ausgedehnte Reihenuntersuchungen und übereinstimmende Methoden. Diejenigen Autoren, die auf den nüchternen Zustand ihrer Probanden besonders Wert gelegt hatten, sprechen sich fast alle für ein starkes Absinken des Blutzuckers beim Neugeborenen aus.
So zeigte sich bei LIEBE 1940 ein Blutzucker von 79 mg% im Neugeborenenblut. Nach sehr sorgfältigen Untersuchungen von REENKOLA 1940 beträgt der Blutzucker eine halbe Stunde nach der Geburt bei 100 Neugeborenen 69 mg% durchschnittlich. Bei einer grossen Schwankungsbreite zeigen 2 der untersuchten Kinder 38 mg% und 3 andere noch 120 mg%. Auch der Zeitpunkt des tiefsten Blutzuckerwertes ist recht unterschiedlich.
Alle bisher genannten Blutzuckerwerte wurden dabei nach HAGEDORN-JENSEN gemessen.
NORVAL, KENNEDY und BERKSON fanden 1949 bei 51 Neugeborenen vom ersten bis zum sechsten Lebenstag einen langsamen Anstieg des Blutzuckers von 54 auf 68 mg%. Bei einem Mittelwert von 61,1 mg% und Schwankungen zwischen 15 und 120 mg% mit der Methode SOMOGYI.
CORNELIA de LANGE stellte 1949 bei gesunden Neugeborenen von gesunden Müttern Werte von 6 bis 13 mg% ohne die geringsten Krankheitssymptome fest. Ein Anstieg des Blutzuckers zeigte sich vom 3. Lebenstag an.
J.B. MAYER warf 1951 die Frage auf, ob die "scheinbare Hypoglykämie" des Neugeborenen auf dem Missverhältnis von Ein- und Ausfuhr beruhte, also ein Ernährungsfaktor sei, oder ob diese starke Abnahme des Blutzuckers durch Überproduktion von Insulin entsteht.

Durch Untersuchungen von J.F. GITTLEMAN u. J.B. PINCUS 1952 wurde an 151 Säuglingen in deren ersten Lebenstagen die bekannte Tatsache bestätigt, dass kurz nach der Geburt der Blutzucker niedrig (Mittel 55 mg%) ist und dann deutlich ansteigt. Die Autoren bestimmten vom 3. Tag an einen Mittelwert von 66 mg%.

Ganz besonders erwähnt seien ausserdem noch die Angaben von CREERY und PARKINSON aus dem Jahr 1953. Sie untersuchten 46 gesunde, vollausgetragene Neugeborene in den ersten 12 Lebensstunden. In der 1. Stunde nach der Geburt zeigte sich ein Gefälle von 79 mg% auf 52 mg%. Den Wert von 52 mg% durchschnittlich hielten sie auch in den folgenden 12 Stunden. Auf Grund von 356 Blutuntersuchungen wurde ermittelt, dass der normale Blutzuckergehalt von Neugeborenen in den ersten 12 Lebensstunden zwischen 30 und 75 mg% betragen kann.

In Übereinstimmung mit den zahlreich vorliegenden Untersuchungen wurde auch von M. TOMAN 1956 ein Abfall der Blutzuckerwerte von Neugeborenen und noch stärker bei Frühgeborenen beobachtet.

Von fallenden Blutzuckerkurven bis zur 3. und 4. Stunde nach der Geburt berichtete M.D. HARTMANN 1955. Am ersten Tag schwankten die Werte nach der S o m o g y i - Methode zwischen 23 und 75 mg%. Diese "Hypoglykänischen" Werte bleiben 5 Tage bestehen und erst nach 10 - 14 Tagen stellte sich ein konstanter Kurvenverlauf ein.

MANDEL L. SPIVEK 1956 fand bei 5 Kindern am fünften Lebenstag den Blutzuckermittelwert von 86 mg% und eine Schwankungsbreite zwischen 65 und 113 mg%. Im gleichen Jahr fielen auch J.B. PINCUS und seinen Mitarbeitern bei Frühgeborenen ein niedriger Blutzuckerwert von 48±13 mg% auf, der in den ersten Lebensstunden noch weiter sank.

In den folgenden Jahren bestätigten noch weitere Autoren wie WORM, DIECKHOFF, PEDERSEN, OAKLEY, KUGELMASS und KOMROWER den Abfall der Blutzuckerwerte in den ersten Lebensstunden und die grosse Schwankungsbreite der Ergebnisse.
So zeigte sich bei allen Arbeiten bis 1960 übereinstimmend eine extreme Schwankung der Ergebnisse, extrem niedere Werte ohne hypoglykämische Zeichen und keine klare Abhängigkeit der Werte von Geschlecht oder Gewicht. Am wichtigsten für die vorliegende Untersuchung sind die nun folgenden Autoren geworden. Sie arbeiteten nicht nur mit dem gleichen Verfahren, der enzymatischen Glucosebestimmung nach der Firma Böhringer, sondern unterstrichen auch die Unzulänglichkeiten der bisherigen Methoden durch Gegenüberstellungen.

Im Jahre 1959 stellte H. WOLF Vergleichsuntersuchungen zwischen der enzymatischen Methode und der HAGEDORN-JENSEN Methode bei Blutzuckerwerten von Neugeborenen an. Auf diese Weise wurde die Höhe der sogenannten Restreduktion deutlich. Bei 20 Frauen und ihren neugeborenen Kindern wurde der Blutzucker bestimmt. Und zwar erfolgte bei den Müttern die Blutabnahme 1/2 Stunde vor der Geburt, bei den Kindern 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96 und 144 Stunden nach der Geburt. Auch wurde das Nabelschnurblut in allen Fällen untersucht. Die von WOLF gefundenen Werte wurden als Vergleich für die eigenen Befunde verwendet. Der Anteil der von WOLF erhaltenen Restreduktion war ausserordentlich unterschiedlich und betrug in der ersten Lebenswoche 30-50% der Gesamtreduktion. Der steile Abfall des Blutzukkers kurz nach der Geburt wird nach der enzymatischen Methode noch deutlicher von 67,1 mg% auf 26,3 mg%. Der tägliche Anstieg des Blutzuckers beträgt 3,1 mg% im Gegensatz zu HAGEDORN-JENSEN, die 2,3 und SOMOGYI-NELSON, die 2,8 mg% ermittelt hatten.
G. SCHREITER und M. WUTTKE veröffentlichten 1961 Ergebnisse der enzymatischen Blut- und Liquor- Zuckerbestimmung

bei 22 Frühgeborenen und 34 Säuglingen im Vergleich zu Werten nach HAGEDORN-JENSEN. Der "wahre" Glucosespiegel betrug enzymatisch bestimmt 28 mg% gegenüber 82 mg% bei HAGEDORN-JENSEN. Bei den Säuglingen lagen die Werte zwischen 54-84 mg% bei der "wahren" Glucose.

Eine interessante Dissertation von H. BÜSCHING, von 1962, bestätigte die Blutzuckerwerte von H. WOLF. Bei 100 Kindern wurde mit der enzymatischen Methode die wahre Glucose innerhalb der ersten 48 Lebensstunden bestimmt. (1, 6, 12, 24, 48 Stunden). Die gefundenen Werte zeigen nach einem initialen Abfall einen kontinuierlichen Anstieg bis zur 48. Stunde. Der Normalbereich der Blutglucose bei ausgetragenen, gesunden Neugeborenen ist zwischen 38,3 und 68,7 mg% (Mittelwert 53,5 mg%). In 15 Fällen wurde bei den Müttern ein Glucosespiegel von 110,0 $\pm$ 15,2 mg% gemessen, der in Beziehung zum kindlichen Kapillarblut und zur Nabelschnurvene 68,8 $\pm$ 13,6 mg% und zur Nabelschnurarterie 51,4 $\pm$ 11,9 mg% gesetzt wurde. Bei schwer verlaufenen Geburten wurden erhöhte Werte des Blutzuckers der Neugeborenen gefunden. Die Höhe des Blutglucosespiegels zeigte in diesen 48 Stunden keine Abhängigkeit von Gewicht oder Geschlecht.
Auch wurden trotz der weiten Skala der Werte keine hypoglykämischen Zeichen oder andere auffällige Symptome gefunden.
Bei 23 Kindern wurde der Blutglucosespiegel im Verlauf der Mahlzeit gemessen und es zeigte sich, dass das Maximum des Blutzuckers 1-2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme liegt.

Grundlagen der Blutzuckerbestimmung

Zu den wichtigsten und am häufigsten durchgeführten Untersuchungen im klinischen Laboratorium zählt die Blutzuckerbestimmung. Es bestand schon immer das Bedürfnis nach einer exakten Erfassungsmöglichkeit der "wahren" Glucose und einer unkomplizierten und rasch durchführbaren Bestimmungsmethode.
Die bisher verwendeten Methoden zur quantitativen Blutzucker-Bestimmung beruhen auf der reduzierenden Eigenschaft der Glucose gegenüber Metallionen in alkalischer Lösung. Sie sind aber alle mehr oder weniger unspezifische Reaktionen. Es werden ausser sämtlichen Hexosen wie Fructose, Mannose, Galaktose und Maltose auch Pentosen erfasst. Beeinflussend wirken aber noch andere reduzierende Substanzen mit, wie Glutathion, Glukonsäure, Glukuronsäure, Glyzerinaldehyd, Harnsäure, Kreatin, Hexose- Phosphorsäureester, Aminosäuren, Formaldehyd, Ascorbinsäure, Homogentisinsäure, Salicylate, PAS, INH, Antibiotica u.s.w.

Man eliminierte durch mehr oder weniger wirksame Enteiweissungsmethoden unter grössten Vorsichtsmaßnahmen einen Teil der störenden reduzierenden Substanzen aus dem Blut. Trotzdem gelang es aber nicht die Glucose ohne die übrigen Hexosen und Pentosen zu bestimmen. Schon die Vielzahl der Methoden zeigte, dass sie den Anforderungen nicht genügen konnten. Entweder verliefen sie nicht streng stöchiometrisch oder zeigten unhaltbare Reagenzien und waren zu empfindlich.
Als Beispiel seien hier die heute noch vielfach gebräuchlichen Methoden erwähnt:
1.) Nach der Methode HAGEDORN-JENSEN wird eiweissfreies Blutfiltrat mit alkalischer Kaliumhexacyanoferrat (III)-Lösung erwärmt. Eisen III-cyanid wird durch Glucose u.s.w. des Blutes zu Eisen II-cyanid reduziert, das sofort durch Zinksulfat als Kaliumzinkhexacyanoferrat (II)

gefällt wird. Das überschüssige Eisencyanid (III) wird jodometrisch bestimmt:

$$2H_3\,(FeCN_6) + 2HJ = 2H_4\,(FeCN_6) + J_2$$

Normalwert 90-120 mg% Restreduktion 15-30 mg%.

2.) Durch die Enteiweissung mit Cadmiumhydroxis nach A. FUJITA und D. IWATAKE werden viele der Substanzen entfernt, wie Harnsäure, Kreatin, Glutathion, die Kaliumhexacyanoferrat II reduzieren können. Man erhält fast reine Blutzuckerwerte 10 - 15 mg% niedriger als HAGEDORN-JENSEN.

3.) Nach der Methode von CRECELIUS-SEIFERT fällt nach Zugabe von Pikrinsäure zum Blut Eiweiss aus, während Glucose und der Überschuss an Piktrinsäure ins Filtrat übergehen. Piktrinsäure wird durch Glucose (u.s.W.) in alkalische Lösung zu rotbraun gefärbter Pikraminsäure reduziert. Eigenfärbung der Reagenzien wird durch Blindprobe eliminiert. Normalwerte 80 - 120 mg%.

4.) Bei der photometrischen Blutzuckerbestimmung nach FRANK und KIRBERGER reagieren durch Glucose reduzierte Cu-Jonen mit Arsenmolybdänsäure unter Bildung einer der Glucosemenge proportionalen Menge von Molybdänblau, die photometrisch gemessen wird.
Durch Enteiweissung mit Kupfersulfat-Natriumwolfrarmat werden viele der für die Restreduktion des Blutes verantwortlichen Stoffe gefällt.
Als Normalwert ergeben sich dabei 70 - 100 mg%. FRANK und KIRBERGER's Methode ist eine Modifikation der Blutzuckerbestimmung nach SOMOGYI-NELSON. Durch das Fällungsverfahren ist die Restreduktion auf 0 bis 2 mg% vermindert worden.

5.) Als weitere ähnliche Methoden wären dazu noch zu nennen: die von HASLEWOOD u. STROOKMAN, HOLZMANN,

ALLISTER und NIEMANN, HARDING und DOWNS, ASATOOR und KING, WIERZUCHOWSKI, MILLER und van SLYKE, SCHAFFER und HARTMANN, SALO, ROE und BENEDICT u.s.w. Sie alle leiden unter den oben genannten Unzulänglichkeiten.

METHODIK

Theoretische Grundlagen der enzymatischen Zuckerbestimmung

Ein enzymatisches Verfahren zur Bestimmung der wahren Glukose muss schnell, einfach und sicher, exakte und spezifische Ergebnisse liefern.
Die rein chemischen Bestimmungsmethoden zu analytischen Zwecken sind gegenüber der Anwendung von Enzymen unterlegen. Enzymreaktionen besitzen immer Wirkungsspezifität und Substratspezifität. WARBURG bezeichnet die Enzymproteine in ihrer Spezifität als die zuverlässigsten Reagentien, die man bis heute kennt.

Die Enzymwirkungen beruhen darauf, dass sich das Enzym mit dem reagierenden Stoff verbindet. Im Verlauf der Reaktion wird aber das Ferment wieder freigesetzt, daher tritt es in der Bilanz des Vorgangs gar nicht auf. Durch die Bindung an das Enzym werden im Molekül des Substrates die Bindungskräfte zwischen bestimmten Atomen derart verändert, dass eine chemische Reaktion eintreten kann.

Die Forschung zeigt uns die Enzyme als biologische Katalysatoren, die den Aufbau, Ab- oder Anbau der in der Natur vorkommenden Stoffe beschleunigen bzw. überhaupt ermöglichen. Über funktionelle sogenannte prosthetische Gruppen im Eiweissmolekül reagieren die Enzyme meist unter der Anwesenheit bestimmter Coenzyme. Die in hohem Maße wirksame Spezifität der Enzyme liess den Gedanken aufkommen mit Hilfe der Spezifität für den Angriff auf die Glucose eine wirkungsspezifisch bestimmte Reaktion zu messen, um auf diese Weise die "wahre Glucose" im Blut darstellen zu können.

Schon 1928 konnte D. MÜLLER die Glucoseoxydase aus Preßsäften der Schimmelpilze Aspergillusniger und Penicillum glaucum isolieren und benennen. Er bewies auch, dass Glucoseoxydase das wirksame Enzym für die Oxydation der Glucose zu Gluconsäure darstellt.

FRANKE und seine Mitarbeiter, NORD u. ENGEL, COULTHARD, van BRUGGEN erkannten die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Enzymes Glucoseoxydase. BENTLEY und NEUBERGER klärten den Reaktionsmechanismus.
Das Enzym ist hochspezifisch für ß-D Glucopyranose und man hat bei über 50 anderen Kohlehydraten und Derivaten kaum eine messbare Aktivität gefunden.

Das Prinzip der Wirkung von Glucoseoxydase

Das Enzym katalysiert die aerobe Oxydation von ß-D-Glucose zu D-Gluconsäure-V-Lacton. D Gluconsäure-V-Lacton wird spontan durch Wasseraufnahme in D-Gluconsäure aufgespalten. Das Enzym ist zwischen pH 3, 5 und 8 stabil. Das pH Optimum liegt bei 5,6; das Absorptionsmaxima bei 377-466 m/m . Als prosthetische Gruppe fungiert FAD (Flavin-adenin-dinucleotid).

D. KEILIN und E.F. HARTREE bestimmten 1948 die wesentlichen Konstanten der Glucoseoxydase. Sie erkannten die Möglichkeit einer Bestimmung der wahren Glucose im Blut mit Hilfe der Glucoseoxydase. Leider machte ihre Methode, eine manometrische Messung des Sauerstoffverbrauches, die 10fache Blutmenge gegenüber anderen Methoden notwendig. Dieser Umstand verhinderte eine grössere Verwendung dieser Art der Blutzuckeruntersuchung.
1956 griffen KESTON und TELLER den Gedanken von KEILIN u. HARTREE auf. Sie verfolgten im wesentlichen den glei-

chen Weg, nämlich das entstehende Wasserstoffsuperoxyd durch Peroxydase zu Wasser und Sauerstoff zu katalysieren. An Stelle der umständlichen manometrischen Messung des Sauerstoffes verwendeten sie einen chromogenen Sauerstoffacceptor. KESTON verwendet das O-Tolidin, das in der oxydierten Form blau wird. TELLER dagegen arbeitete mit O-Dianisidin, dessen reduzierte Form farblos ist und bei Oxydation eine braunorange Farbe zeigt.

Als Messgrösse für die umgesetzte Glucosemenge gilt die entstandene Färbung der Proben. Es besteht eine lineare Relation zwischen Glucose und dem Farbstoff.

Weitere Methoden, die im wesentlichen nur Modifikationen der Methode von TELLER und KESTON darstellen, beschreiben HUGGET und NIXON sowie MIDDLETON und GRIFFITHS.

FRÖSCH und RENOLD fanden eine andere enzymatische Blutzuckerbestimmung, die auf der Abnahme der Kupferreduzierenden Fähigkeit des Blutes nach Abbau der Glucose durch Glucoseoxydase beruht.

Nach dem Prinzip des optischen Testes von WARBURG arbeiteten 1957 PFLEIDERER und GREIN, eine andere enzymatische Methode aus. Sie verwendeten statt der Glucoseoxydase die Enzyme Hexokinase, Pyruvatkinase und Milchsäurehydrogenase.

Das Prinzip der enzymatischen Glucose-Bestimmung mit Hilfe von Glucoseoxydase (Glucose-aerodehydrogenase)

Die Glucoseoxydase (GOD) katalysiert die aerobe Oxydation von ß-D-Glucose zu D-Gluconsäure-V-Lacton. Der Gluconsäure-V-Lacton wird sekundär durch Wasseraufnahme in D-Gluconsäure gespalten. Glucose + H_2O + O_2 $\xrightarrow{(GOD)}$ Gluconsäure + H_2O_2

Das entstehende Wasserstoffsuperoxyd H_2O_2 wird in "gekoppelter Indikatorreaktion" weiter umgesetzt. Unter enzymatischer Katalyse der Peroxydase (POD) oxydiert Wasserstoffsuperoxyd den Wasserstoffdonator (DH_2) (z.B. O-Dianisidin), der dabei in den rotbraunen Farbstoff (D) übergeht.

$$H_2O_2 + DH_2 \xrightarrow{(PoD)} {}_2H_2O + D$$

Als Gesamtgleichung ergibt sich also:

$$\text{Glucose} + O_2 + DH_2 \xrightarrow[POD]{GOD} \text{Gluconsäure} + H_2O + D$$

Die Menge des braunen Farbstoffes ist ein Maß für die umgesetzte Glucosemenge. Die Reaktion verläuft quantitativ und die Glucoseoxydase ist spezifisch auf D-Glucose eingestellt. Es handelt sich also hier um eine Bestimmungsmethode für "wahre Glucose".

Praktische Ausführung

Auf den bereits erwähnten Arbeiten von KEILIN und HARTREE, TELLER, HUGGET und NIXON basiert die analytisch streng exakte "enzymatische Bestimmung der wahren Glucose im Blut" der Firma Boehringer, Mannheim. Biochemica - Test - Combination "Blutzucker".
Enzymatische Bestimmung der "wahren Glucose" im Blut, Serum oder Liquor. (Farb-Test)
Bei der hier vorliegenden Arbeit hielten wir uns an die von der Firma C.F. Boehringer herausgebrachten Arbeitsanweisung. Es wurde dabei auf möglichst genaues Einhalten der vorgeschriebenen Zeitwerte und Sauberkeit geachtet.

Notwendige Reagenzien waren:

Natriumdihydrogenphosphat	($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$)
Dinatriumhydrogenphosphat	($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$)
Glucose-Oxydase	(GOD)
Peroxydase	(POD)
O-Dianisidinhydrochlorid	
D-Glucose DAB 6.	

Alle diese Reagenzien sind im notwendigen Verhältnis in den vorhandenen Test-Kombinationen enthalten.

Zu den Versuchen wurde hier die Kombination TC-M-II Art. Nr. 15983 für ca. 100 Bestimmungen verwandt.

Puffer/Enzym Gemisch
0,12 M Phosphatpuffer PH 7
40 γ POD/ml
250 γ GOD/ml
Chromogen
6,6 mg O-Dianisidinhydrochlorid/ml
Glucose-Standard-Lösung
91 γ Glucose/ml

1.) Als zusätzliche Reagenzien waren notwendig:
Perchlorsäure zum Enteiweissen
ca. 0,33 M Säure
2,85 ml 70 % Perchlorsäure mit bidestilliertem Wasser auf 100 ml verdünnt.
Haemo-Sol der Firma Merz und Dade A.G., Bern, wurde zum Reinigen der Glasgeräte verwendet.

2.) Die Lösungen wurden in der durch die Testkombination vorgeschriebenen Weise (TC-M-II) hergestellt.

3.) Ein Zusatz von Chloroform gegen Bakterienwachstum war nicht notwendig, da die hergestellten Lösungen schon vor einer Überalterung, Autoxydation u.s.w. verbraucht wurden.

Arbeitsweise

Als Blutmenge waren 0,1 ml Kapillarblut notwendig. Das Blut wurde den Kindern durch Versenstich mit einer sterilen Lanzette entnommen. Für jeden Stich wurde eine neue Lanzette verwendet. Das austretende Blut wurde zuerst abgetupft, und erst der ohne Druck austretende zweite Bluttropfen wurde in einer geeichten 0,1 ml Blutzuckerpipette aufgesogen. Das entnommene Blut wurde sofort zur Enteiweissung in ein vorbereitetes Zentrifugenglas ausgeblasen. Mehrmaliges Aufziehen und Einblasen der Perchlorsäure machte ein gutes Mischen der gesamten Blutmenge mit der Säure möglich. Die Probe wurde nach der Entnahme bei 4000 Umdrehungen 10 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde sofort dekantiert und im Kühlschrank aufbewahrt. Die Proben wurden innerhalb der folgenden 12 Stunden aufgearbeitet.

Die Extinktion des Sauerstoffacceptors O-Dianisidin wurde im Zeiss Elektrophotometer ELKO II bei Filter S 47 E 59 bestimmt. Farbvertiefung während der vorgeschriebenen Reaktionszeit lässt sich schon mit blossem Auge beobachten. Der Photometer erfasst diese Reaktion genau quantitativ. Um die Autoxydation des Glucosereagenzes auszuschalten, wird die Photometerskala für jede Versuchsreihe neu auf Null festgelegt. Eine zweite Küvette mit dem Glucose-Standartwert wird zum Vergleich gemessen. Die Extinktion lag zwischen 0,135 und 0,185. Das Glucose-Reagenz wurde vor Gebrauch auf Zimmertemperatur gebracht. Bei den vorliegenden Reihenmessungen wurde zuerst 0,2 ml der Dekantate mit jedesmal einer neuen Pipette in die Reagenzgläser gefüllt. Dann wurde genau im Abstand von 30 Sekunden das Glucose-Reagenz zugefügt. Diese 30 Sekunden wurden auch im Messvorgang eingehalten, damit alle Proben und der Glucose-Standartwert die gleiche Inkubationszeit von 35 Minuten aufwiesen. Es wurde streng darauf geachtet,

dass Proben und Glucose-Standartwert der gleichen Belichtungsbedingungen ausgesetzt waren. Durch die Anlage des Labors konnte direkte Sonnenlichtbestrahlung vermieden werden.
Um den Glucosegehalt der Proben in ml Blut zu erhalten, wird die Messung auf die Extinktion der Glucose-Standardlösung bezogen. 18,2 γ Glucose pro Reaktionsansatz enthält der Glucose-Standardwert, das entspricht 1 mg pro ml Blut. Da so der Extinktionswert für 1 mg Glucose bekannt wird, kann man den Glucosewert der einzelnen Proben errechnen.

Material

Auf diese Weise wurde bei mehr als 60 neugeborenen Kindern der wahre Glucosespiegel im Blut innerhalb ihres Klinikaufenthaltes 14 Tage lang bestimmt.

Den Müttern dieser Kinder wurde 1/4 Stunde vor der Geburt (vor Lokalanästhesie der Beckenmuskulatur) Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen und entsprechend ausgewertet.

Gleich nach der Entwicklung und Abnabelung des Kindes wurde das Nabelschnurblut entnommen und in allen Fällen auf den Blutzuckergehalt untersucht.

Bei 2 Kindern (Neugeborene) wurde während 12 Stunden stündlich, der Blutzucker bestimmt, um die wichtigsten Zeitpunkte der Blutabnahme am ersten Lebenstag zu fixieren.

5 Frühgeborene konnten in die Untersuchungen einbezogen werden, um vielleicht ein Gegenüberstellen der Werte zu ermöglichen. Ein Zwillingspaar wurde mitbestimmt.

Die Kinder wurden vom Zeitpunkt der Geburt an genau beobachtet. Das Gewicht, die Grösse, das Geschlecht, die Nahrungsmenge und eventuell auftretende klinische Symptome wurden genau vermerkt.

R E S U L T A T E

Bestimmung der Blutzuckerwerte von zwei Neugeborenen in den ersten zwölf Lebensstunden

1.) Zwei gleichgeschlechtliche Neugeborene wurden stündlich auf ihren Blutzuckergehalt untersucht. Nach Abnahme von mütterlichem Blut und von Nabelschnurblut wurde den Kindern genau im Abstand von 60 Minuten 12 mal Blut durch Fersenstich entnommen. Es wurde ausser auf das gleiche Geschlecht, auf das gleiche Geburtsgewicht und den gleichen Allgemeinzustand geachtet, um auftretende Fragen nach dem Einfluss von Geschlecht und Gewicht an dieser Stelle nicht beantworten zu müssen.

Wir versuchten nach der Tabelle IA und der Kurve IB markante Punkte in dem Blutzuckergeschehen der ersten zwölf Lebensstunden zu fixieren. Dabei wurde die erste Stunde post partum als ein deutlicher Tiefpunkt gefunden. Die 3. Lebensstunde bedeutet bei dem einen Neugeborenen ein erneutes deutliches Absinken, beim anderen Neugeborenen einen Hochpunkt vor einem Anstieg der Zuckerwerte. Die 12. Lebensstunde konnte in Anlehnung an die vorhin genannte Arbeit von H. WOLF als ein Hochpunkt nach einem langsamen Anstieg des Glucosespiegels festgestellt werden. Nach unseren eigenen Messergebnissen kann man nach diesem Hochpunkt ein erneutes Absinken des Blutzuckers annehmen.

Blutzuckerwerte der 1. Lebensstunde:
28,22 bzw. 42,94 mg %
der 3. Lebensstunde:
34,35 bzw. 53,98 mg %
der 12.Lebensstunde:
52,76 bzw. 51,53 mg %

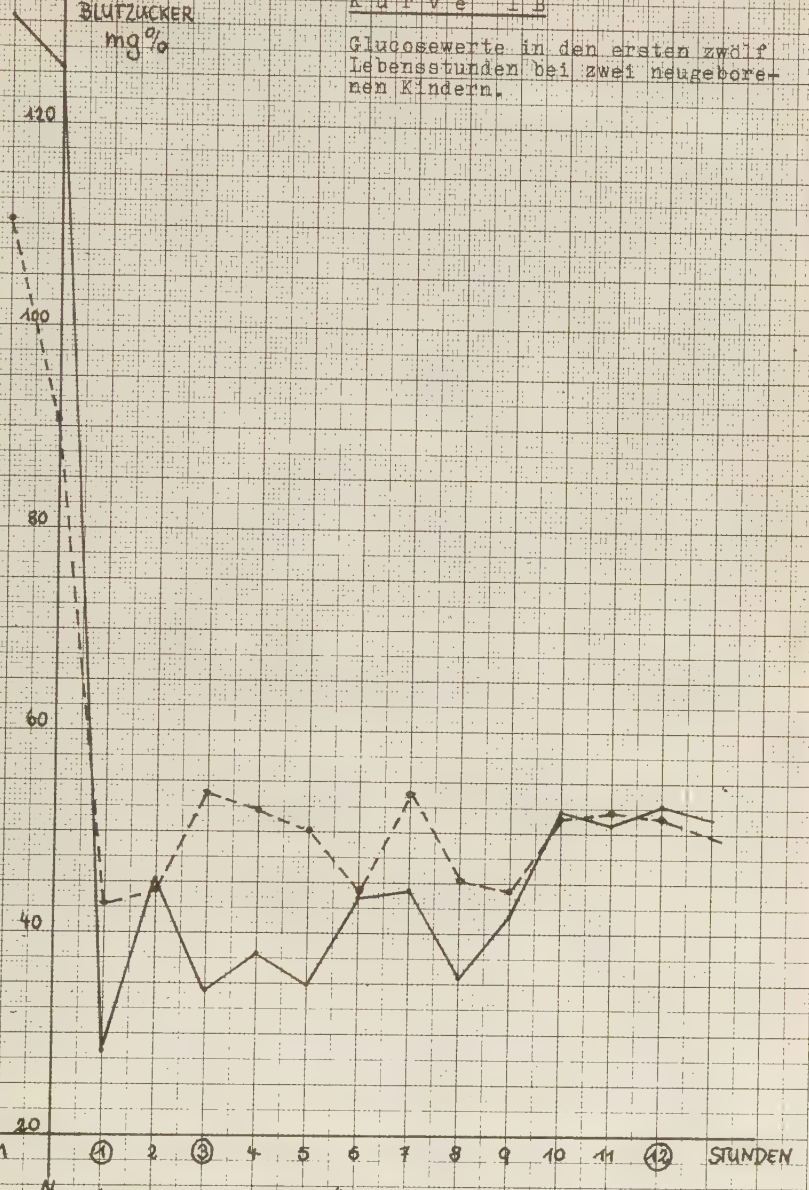
Tabelle IA

Wahre Glucose im Blut von zwei Neugeborenen in den ersten zwölf Lebensstunden

2 x 0	mg %	mg %
M	130,06	110,42
N	125,76	90,79
1.Std.	28,22	42,94
2.Std.	45,39	44,17
3.Std.	34,35	53,98
4.Std.	38,03	52,14
5.Std.	34,96	50,30
6.Std.	43,55	44,78
7.Std.	44,17	53,98
8.Std.	35,58	45,39
9.Std.	41,71	44,17
10.Std.	53,14	51,53
11.Std.	50,92	52,14
12.Std.	52,76	51,53

Kurve IB

Glucosewerte in den ersten zwölf Lebensstunden bei zwei neugeborenen Kindern.



KURVE DER „WAHREN" GLUCOSE IM BLUT VON 2 MÄNNLICHEN NEUGEBORENEN IN DEN ERSTEN 12 LEBENSSTUNDEN

Glukosewerte im Blut von fünfzig Neugeborenen post partum in der Zeit ihres Klinikaufenthaltes

2.) In der Tabelle IIA und Kurve IIB werden die Ergebnisse der Blutzuckeruntersuchung von 50 neugeborenen Kindern deutlich. Dabei wurde nach Abnahme des Blutes bei der Mutter und aus der Nabelschnur zu den vorher fixierten Zeitpunkten Blut entnommen. Diese Blutentnahme erfolgte zunächst nach einer Stunde, dann nach drei Stunden, nach zwölf Stunden und zuletzt nach je 24 Stunden regelmässig bis zu 14 Tage lang morgens nüchtern vor der ersten Mahlzeit. Die Tabelle IIA enthält ausser den errechneten Mittelwerten

(Mittelwert= $\frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Zahl der Fälle}}$) noch weitere wesentliche Daten:

Die Streuung der Einzelwerte (einfacher mittlerer Fehler)

$$\left(\sigma = \sqrt{\frac{(M - n_1)^2 + (M - n_n)^2}{n - 1}} \right)$$

Die Streuung des Mittelwertes (mittlerer Fehler des Mittelwertes)

$$\left(\bar{s} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \right)$$

Die Extremwerte Minimum und Maximum der erhaltenen Werte. Der von fast allen Autoren beobachtete steile Abfall des Blutzuckers sofort nach der Geburt wird hier bestätigt. Deutlich wird auch der Hochpunkt nach der zwölften Lebensstunde und der starke Abfall der Werte wieder bis zur 24. Lebensstunde.

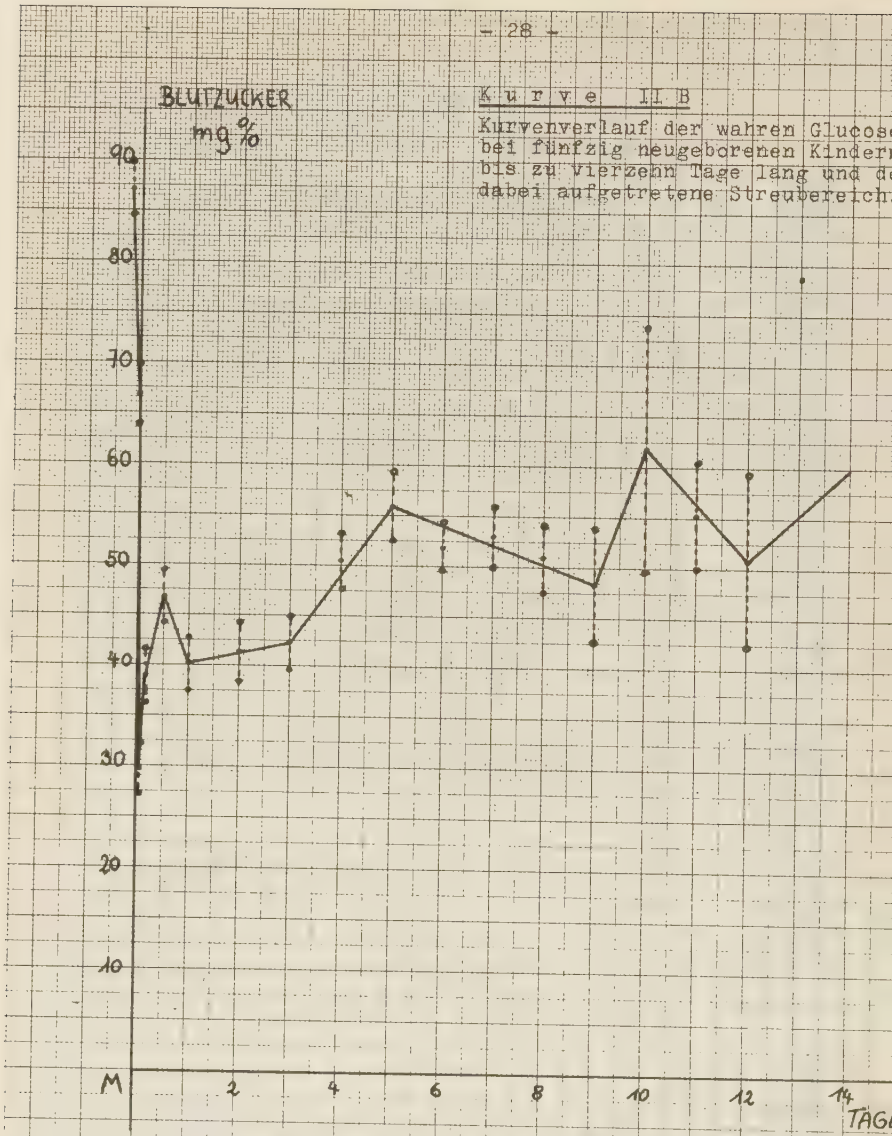
Die Kurve IIB mit dem Streubereich des Mittelwertes macht uns aufmerksam auf einen langsamen Anstieg des Blutzukkers bis zum fünften Tag post partum und ein Einpendeln auf einen Mittelwert zwischen 45 und 55 mg%.

Tabelle II A — Blutglucosewerte von fünfzig Neugeborenen in der Zeit ihres Klinikaufenthaltes (bis zu vierzehn Tage). Angabe der Mittelwerte, der Streuung der Einzelwerte und des Mittelwertes sowie Minimal- und Maximalwerte

	(n)	$(M = \frac{\Sigma l}{n})$	$\sigma = \sqrt{\frac{(M-n_1)^2+(M-n_2)^2}{n-1}}$	(MIN	–	MAX)	$\bar{\sigma} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$
M	50	87,1 mg%	18,77	31,3	–	131,0	2,65
N	50	66,8	21,13	24,8	–	111,0	2,98
1.Std.	50	29,8	15,90	8,6	–	70,9	2,25
3.Std.	49	38,9	17,50	14,1	–	92,6	2,50
12.Std.	50	46,8	17,84	14,8	–	97,6	2,52
1.Tag	50	40,1	17,23	16,0	–	90,3	2,43
2.Tag	48	41,3	19,85	10,3	–	91,3	2,86
3.Tag	50	42,2	17,40	15,9	–	98,9	2,46
4.Tag	50	50,5	19,30	17,5	–	116,4	2,73
5.Tag	49	55,9	23,13	28,1	–	139,1	3,30
6.Tag	48	51,9	15,19	27,7	–	111,4	2,19
7.Tag	32	53,1	14,98	28,1	–	95,1	2,65
8.Tag	14	51,0	12,19	35,3	–	77,3	3,25
9.Tag	6	48,4	13,85	33,5	–	71,1	5,65
10.Tag	3	61,7	21,11	44,9	–	85,4	12,18
11.Tag	2	55,1	7.28	49,9	–	60,2	5,14
12.Tag	2	50,8	12,23	41,9	–	59,6	8,64
13.Tag	1	78,8	–		–		–
14.Tag	–	–	–		–		–

Streuung der Einzelwerte, einfacher mittlerer Fehler standard deviation

Streuung des Mittelwertes, mittlerer Fehler des Mittelwertes standard error.



Kurve II B

Kurvenverlauf der wahren Glucos
bei fünfzig neugeborenen Kinder
bis zu vierzehn Tage lang und d
dabei aufgetretene Streubereich

KURVE DER WAHREN GLUCOSEWERTE
VON 50 NEUGEBORENEN IN DEN
ERSTEN LEBENSTAGEN.
---o---o (MIT STREUBEREICH DES MITTELWERTES)

Blutzuckerwerte von fünf Frühgeborenen
12 Tage lang post partum

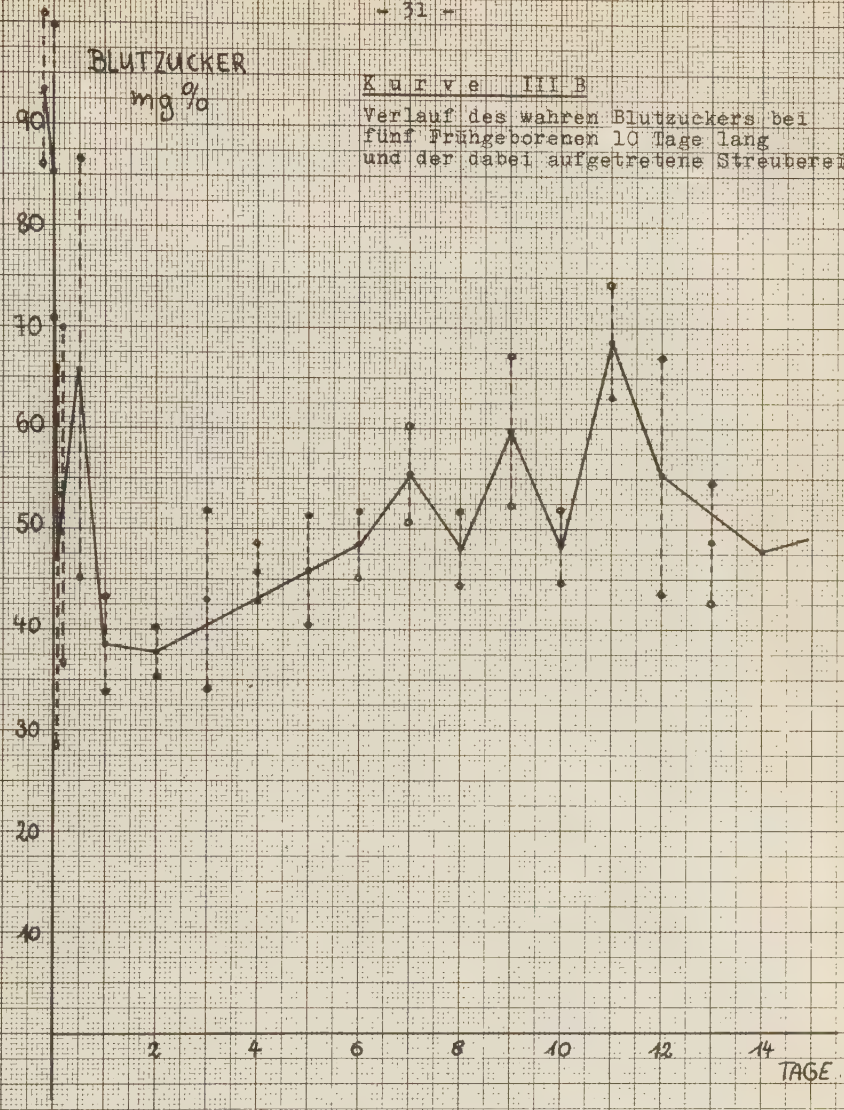
3.) 14 Tage lang wurden die Blutzuckerwerte bei 5 Frühgeborenen gemessen. Alle fünf Kinder sind in diesen vierzehn Tagen in der Couveuse auf den Blutzucker untersucht worden.
Auch diese Frühgeborenen zeigten einen starken Abfall des Blutglucosespiegels in der ersten Lebensstunde. Erstaunlich ist, dass hier der erste Abfall der Werte im Mittel geringer ist als bei normalen Neugeborenen. Der erwartete Hochpunkt nach zwölf Stunden p.p. zeigte sich deutlich in der Tabelle IIIA und Kurve IIIB.
Die Blutzuckerskala erreicht bei diesen Frühgeborenen am ersten Tag den tiefsten Punkt und steigt dann sehr langsam an. Erst vom 12. Tag ab scheint sich die Blutzukkerkurve den Normwerten zu nähern. Tabelle IIIA unterrichtet weiterhin über Mittelwerte, Streuung der Einzelwerte und Streuung der Mittelwerte sowie über die auftretenden Extremwerte.

Tabelle III A Blutglucosewerte von fünf Frühgeborenen. Angabe der Mittelwerte, der Streuung der Einzel- und Mittelwerte, sowie Maximal- und Minimalwerte.

	(n)	$(M = \frac{\sum l}{n})$		$\sigma = \sqrt{\frac{(M-n_1)^2 + (M-n_n)^2}{n-1}}$ Streuung der Einzelwerte, einfacher mittlerer Fehler standard deviation	(MIN	–	MAX)	$\lambda = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ Streuung des Mittelwertes, mittlerer Fehler des Mittelwertes standard error.
M	5	93,3	mg%	± 16,78	75,9	–	121,1	± 7,50
N	5	85,2		± 32,71	31,1	–	117,0	± 14,60
1.Std.	5	47,0		± 40,50	24,4	–	119,0	± 18,08
3.Std.	5	53,4		± 37,01	26,5	–	116,5	± 16,55
12.Std.	5	65,7		± 46,76	19,9	–	144,8	± 20,91
1.Tag	5	38,5		± 10,66	26,3	–	40,1	± 4,76
2.Tag	5	37,7		± 5,46	31,2	–	46,2	± 2,44
3.Tag	5	43,0		± 19,57	26,8	–	75,2	± 8,75
4.Tag	5	46,1		± 6,14	38,7	–	54,8	± 2,74
5.Tag	5	46,0		± 12,12	33,6	–	60,2	± 5,42
6.Tag	5	48,6		± 7,04	41,6	–	59,9	± 3,14
7.Tag	5	55,3		± 10,62	39,4	–	65,4	± 4,74
8.Tag	4	48,1		± 7,44	38,1	–	54,1	± 3,72
9.Tag	4	59,7		± 14,85	42,4	–	74,1	± 7,42
10.Tag	4	48,3		± 7,18	42,3	–	59,2	± 3,59
11.Tag	3	68,6		± 9,56	61,2	–	79,4	± 5,51
12.Tag	3	55,3		± 20,47	42,8	–	78,9	± 11,81
13.Tag	2	48,7		± 7,21	43,6	–	53,8	± 5,09
14.Tag	1	47,7		–		–		–

Kurve III B

Verlauf des wahren Blutzuckers bei fünf Frühgeborenen 10 Tage lang und der dabei aufgetretene Streubereich



KURVE DER WAHREN GLUCOSEWERTE VON 5 FRÜHGEBORENEN IN DEN ERSTEN LEBENSTAGEN.
---•-- → (MIT STREUBEREICH DES MITTELWERTES)

35 Neugeborene ohne Ikterus und 15 Neugeborene mit Ikterus neonatarum werden auf ihren Glukosewert im Blut untersucht

4.) Mit Beginn der postnatalen Lungenatmung tritt für das Neugeborene eine ungleich günstigere Sauerstoffversorgung ein. Dies äussert sich durch eine entsprechende Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins. Bei der noch bestehenden Unreife der kindlichen Leber führt der vermehrte Hämoglobinabbau zu dem Bilde des "physiologischen" Neugeborenenikterus. Die unreife Leber vermag noch nicht in ausreichendem Maße das freie wasserlösliche "indirekte" Bilirubin durch Koppelung an Glucuronsäure in nierengängiges "direktes" Bilirubin umzuwandeln. Die klinischen Symptome des Neugeborenenikterus sind im Durchschnitt vom 3. bis zum 8. Lebenstag zu erkennen.

Tabelle IVA und die Kurve IVB stellt 35 Neugeborene ohne erkennbaren Ikterus, 15 Fällen mit nachgewiesenem Neugeborenenikterus gegenüber. Dabei wird nach zwölf Stunden ein erhöhter Ausschlag der Kurve der Ikterusfälle beobachtet (49,09 mg% gegenüber 45,76 mg% Blutzuckerspiegel). Nach dem ersten Lebenstag zeigt sich ein etwas steilerer Blutzuckerabfall, 37,72 mg% gegenüber 40,99 mg% und nach dem fünften Lebenstag ein höherer Anstieg von 59,15 mg% der Ikteruesfälle gegenüber 54,43 mg% der anderen Neugeborenen.

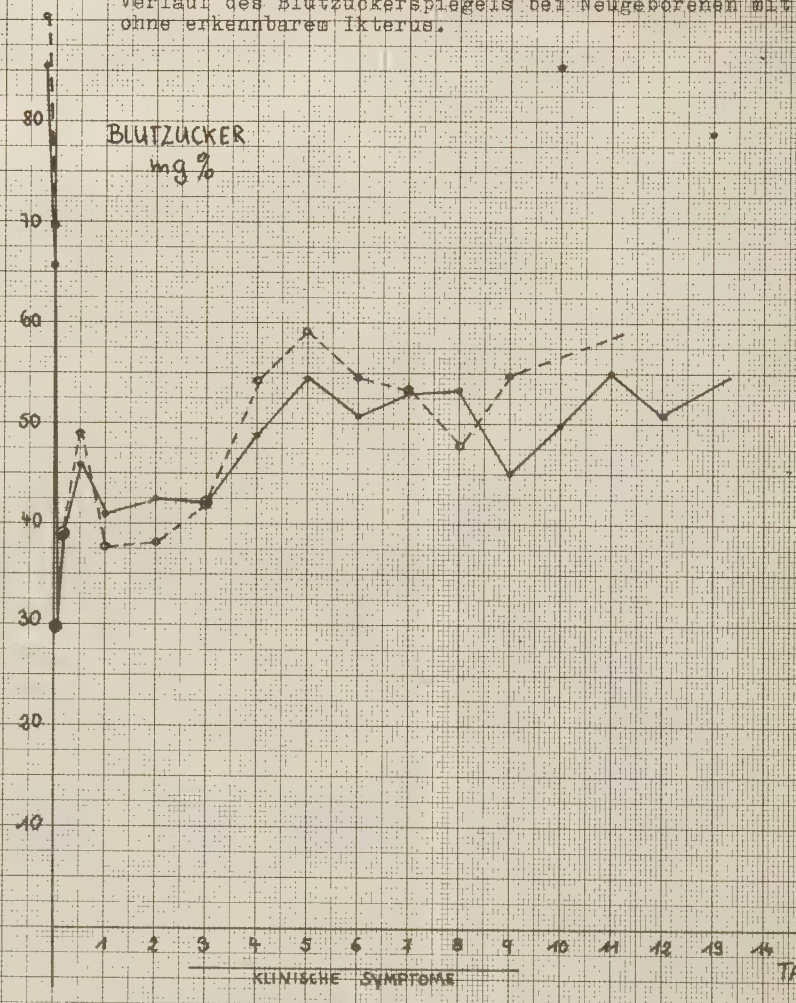
Ein klarer Unterschied der Blutzuckerwerte bei Neugeborenen mit Neugeborenenikterus und "normalen" Neugeborenen lässt sich mit statistischer Signifikans nicht beweisen.

Tabelle IV A

Gegenüberstellung der Blutzuckerwerte von fünfunddreissig Neugeborenen ohne und fünfzehn Neugeborenen mit nachweisbarem Ikterus neonatarum.

	(n)	$M = \frac{\Sigma I}{n}$ OHNE IKTERUS	(n)	$M = \frac{\Sigma I}{n}$ MIT IKTERUS
M	35	85,5850	15	90,526
N	35	65,628	15	69,593
1.Std.	35	29,931	15	29,647
3.Std.	34	38,955	15	38,900
12.Std.	35	45,768	15	49,093
1.Tag	35	40,997	15	37,720
2.Tag	34	42,526	14	38,157
3.Tag	35	42,165	15	42,286
4.Tag	35	48,840	15	54,293
5.Tag	34	54,438	15	59,153
6.Tag	34	50,770	14	54,686
7.Tag	21	53,023	11	53,245
8.Tag	8	53,287	6	47,850
9.Tag	4	45,175	2	54,750
10.Tag	2	49,850	1	85,400
11.Tag	2	55,050		
12.Tag	2	50,750		
13.Tag	1	78,800		

K u r v e IV B
Verlauf des Blutzuckerspiegels bei Neugeborenen mit ohne erkennbarem Ikterus.



KURVE VOM WAHREN BLUTZUCKER
BEI NEUGEBORENEN

——— OHNE IKTERUS NEONATORUM
------ MIT IKTERUS NEONATORUM

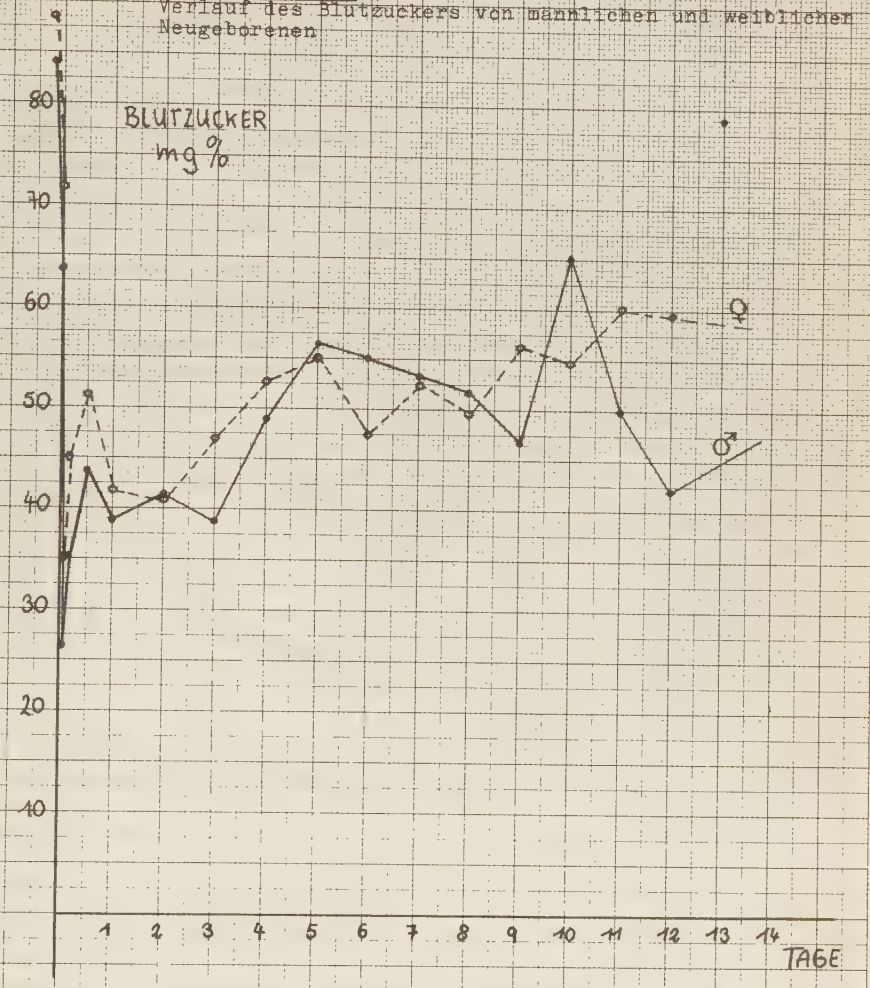
30 weibliche und 20 männliche Neugeborene werden auf eine Differenz in ihrem Zuckerspiegel untersucht

5.) Tabelle VA und Kurve VB zeigt eine vergleichende Gegenüberstellung der Blutzuckerwerte von männlichen und weiblichen Neugeborenen. Es handelt sich dabei um 30 männliche und 20 weibliche gesunde Neugeborene. Das Geschlecht hat offensichtlich keinen Einfluss auf die Glucosekonzentration. Der Unterschied der einzelnen Werte konnte in der Statistik nicht als signifikant erachtet werden. Die fixierten Punkte nach Kurve IB werden auch hier bewiesen. Ebenso der enorme Abfall der Blutzuckerwerte nach einer Stunde post partum.

Tabelle V A Vergleich der Blutzuckerwerte von Neugeborenen nach dem Geschlecht geordnet in der Zeit ihres Krankenhausaufenthaltes nach der Geburt.

	(n)	$(M = \frac{\Sigma l}{n})$			
	♂			♀	
M	30	84,113		20	88,530
N	30	63,516		20	71,770
1.Std.	30	26,473		20	34,905
3.Std.	30	35,160		19	44,905
12.Std.	30	43,796		20	51,220
1.Tag	30	38,933		20	41,805
2.Tag	29	41,465		19	40,926
3.Tag	30	38,990		20	47,020
4.Tag	30	49,043		20	52,625
5.Tag	29	56,434		20	55,080
6.Tag	28	55,100		20	47,450
7.Tag	20	53,370		12	52,650
8.Tag	8	51,862		6	49,750
9.Tag	5	46,780		1	56,300
10.Tag	2	65,150		1	54,872
11.Tag	1	49,900		1	60,256
12.Tag	1	41,900		1	59,600
13.Tag	1	78,800			-
14.Tag					

Kurve VB
Verlauf des Blutzuckers von männlichen und weiblichen Neugeborenen



KURVE DER WAHREN GLUCOSEWERTE
VON NEUGEBORENEN

——— 30 ♂ ———
- - - - - 20 ♀ - - - -

Das Verhalten der "wahren" Glucose im Blut
von 4 Neugeborenen mit vergrösserter Schilddrüse

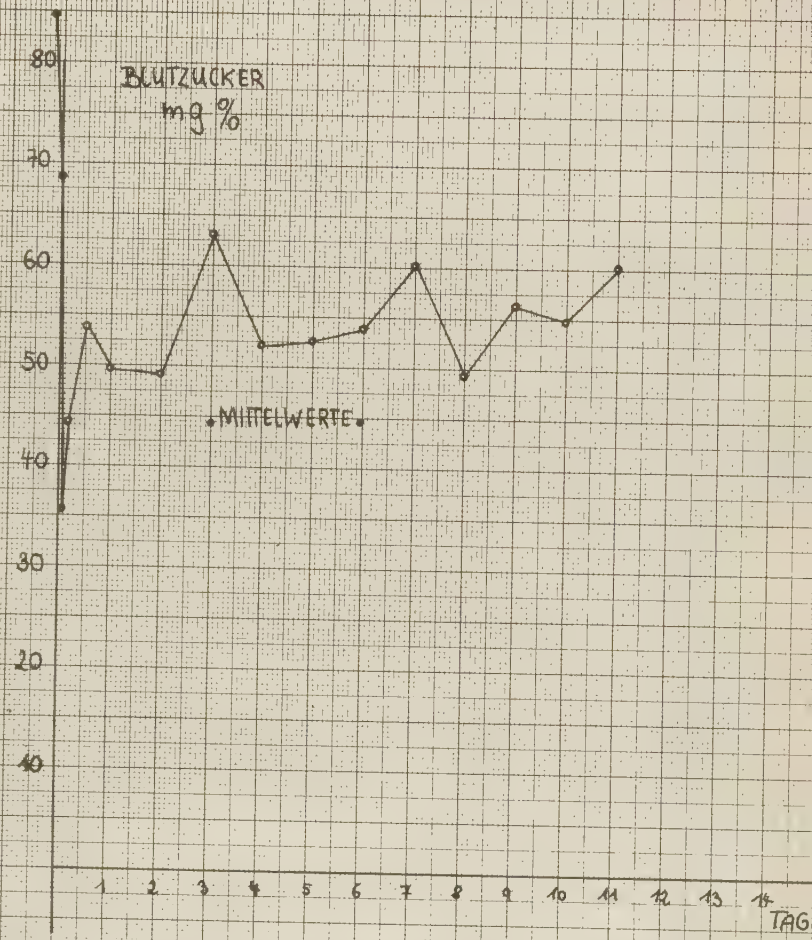
6.) Bei vier Neugeborenen wurde eine tastbar vergrösserte Schilddrüse gefunden. Um ein abnorm verändertes Stoffwechselgeschehen bei möglicher Hypothyreose zu beachten, wurde in der Tabelle VIA und der Kurve VIB der Mittelwert festgestellt.
Nach der Geburt müssen ja die mütterlichen Hormone, die bisher den foetalen Stoffwechsel regulierten, durch eigene Hormone ersetzt werden. Die in den angeführten Fällen erfasste Schilddrüsenvergrösserung bewirkt aber nach der Kurve keine abnormen Schwankungen der Blutzuckerwerte. Auffällig ist vielleicht nur der deutliche Höhepunkt der Glucosewerte am dritten Lebenstag gegenüber sonst am fünften Lebenstag.

Tabelle VI B Wahre Glucose bei vier neugeborenen Kindern mit vergrösserter Schilddrüse und die errechneten Mittelwerte

	16	22	37	45	M =
	mg%	+ mg%	mg%	mg%	mg%
M	85,3	113,2	67,5	72,8	84,70
N	70,6	72,9	69,9	61,1	68,62
1.Std.	16,5	69,3	34,4	17,6	35,45
3.Std.	35,3	89,8	15,3	37,1	44,37
12.Std.	62,8	97,6	26,9	38,5	53,95
1.Tag	36,2	90,3	31,1	41,9	49,87
2.Tag	87,4	38,3	18,8	52,6	49,27
3.Tag	89,7	75,3	30,7	57,2	63,22
4.Tag	48,7	45,9	41,6	72,2	52,10
5.Tag	58,3	53,6	43,9	55,3	52,77
6.Tag	61,9	58,4	36,3	59,4	54,00
7.Tag	60,6	58,5	0	61,9	60,33
8.Tag	0	49,4		0	49,40
9.Tag		56,3			56,30
10.Tag		54,8			54,80
11.Tag		60,2			60,20
12.Tag		59,6			59,60
13.Tag		0			
14.Tag					

K u r v e VI B

Verlauf der Blutzuckermittelwerte von vier Neugeborenen mit vergrösserter Schilddrüse



KURVE DER MITTELWERTE DES BLUTZUCKERS VON 4 NEUGEBORENEN MIT TASTBAR VERGRÖSSERTER SCHILDDRÜSE.

Blutzuckerverhältnis bei einem mituntersuchten Zwillingspaar

7.) Ein zweieiiges Zwillingspaar wurde zu den gleichen Zeitpunkten wie normale Neugeborene auf seine wahren Glucosewerte im Blut untersucht. Hier konnte man zunächst die Beobachtung machen, dass nach einer schwierigen Geburtssituation der Blutzuckerspiegel sehr niedrig war. Diese Beobachtung steht in krassem Gegensatz zu den Ergebnissen von H. BÜSCHING. Diese Autorin fand bei Zwillingsgeburten einen deutlich erhöhten Blutzuckerwert. Die erschwerte Geburt von Zwillingen als Stresswirkung macht ein tiefes Absinken der Glucosewerte eher erklärlich. Die Minimal- und Maximalwerte der Zwillingskurve gleichen den Werten der vorangegangenen Neugeborenen. Deutlich ist auch hier der langsamere Anstieg des Blutzuckers bei dem Zwilling mit einem Frühgeburtsgewicht gegenüber dem anderen Zwilling mit normalem Gewicht. Die Frühgeborenen zeigten einen nicht so starken Abfall der Werte wie Neugeborene, siehe Kurve IIB und III B.

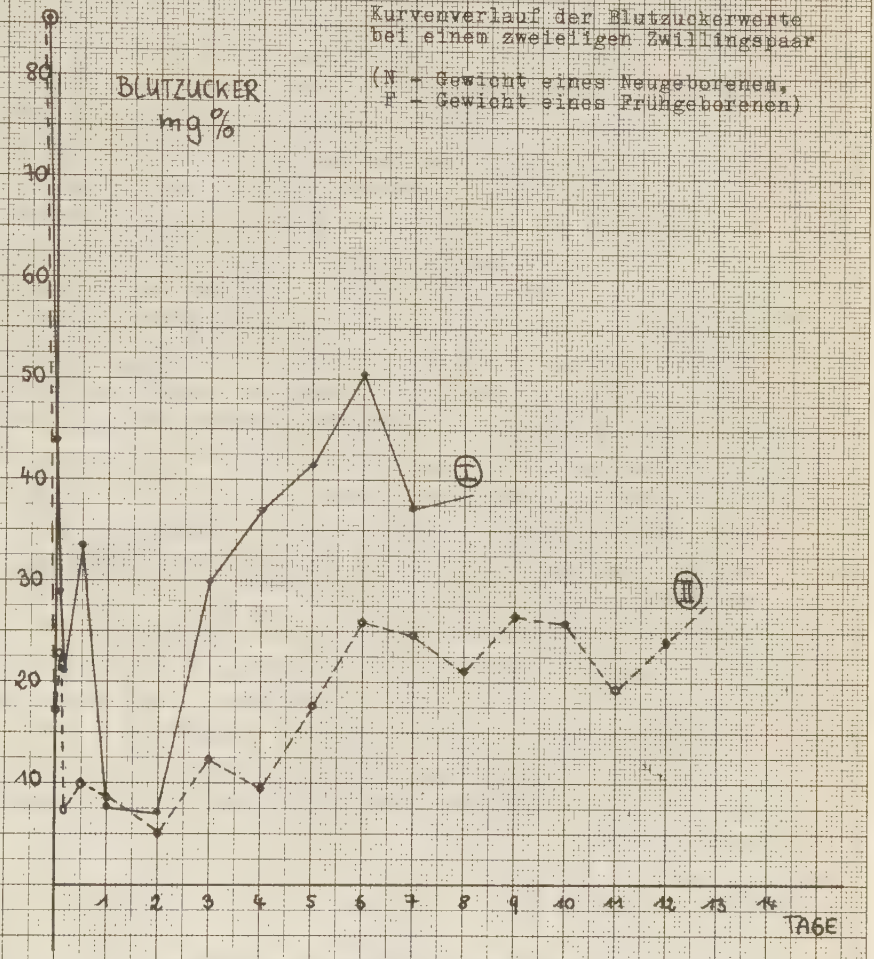
Tabelle VII A Gewichtsverlauf und Verlauf des Blutzuckerspiegel bei einem zweieiigen Zwillingspaar in der ersten Dekade.

	mg %	Gewicht	mg %	Gewicht
M	85,6		85,6	
N	43,9		17,2	
1.Std.	28,9		22,8	
3.Std.	21,1		7,2	
12.Std.	33,5		10,0	
1.Tag	7,6	2 980	8,2	2 100
2.Tag	7,1	2 790	5,1	2 000
3.Tag	29,9	2 820	12,2	1 940
4.Tag	36,9	2 750	9,4	1 940
5.Tag	41,3	2 850	17,6	1 960
6.Tag	50,4	2 870	25,8	1 960
7.Tag	37,1	2 900	24,7	1 980
8.Tag	0	2 950	21,1	1 990
9.Tag			26,5	2 030
10.Tag			25,7	2 080
11.Tag			19,5	2 150
12.Tag			24,1	2,160
13.Tag			0	

Kurve VII B

Kurvenverlauf der Blutzuckerwerte bei einem zweieiigen Zwillingspaar

(N = Gewicht eines Neugeborenen,
F = Gewicht eines Frühgeborenen)



KURVEN DER WAHREN GLUCOSEWERTE BEI EINEM ZWILLINGSPAAR IN DEN ERSTEN LEBENSTAGEN

——— ZWILLING I (NEUGEBORENENGEWICHT) ———

- - - - - - - ZWILLING II (FRÜHGEBORENENGEWICHT) - - -

Glukosespiegel und Gewichtsverlauf bei Neugeborenen und Frühgeborenen

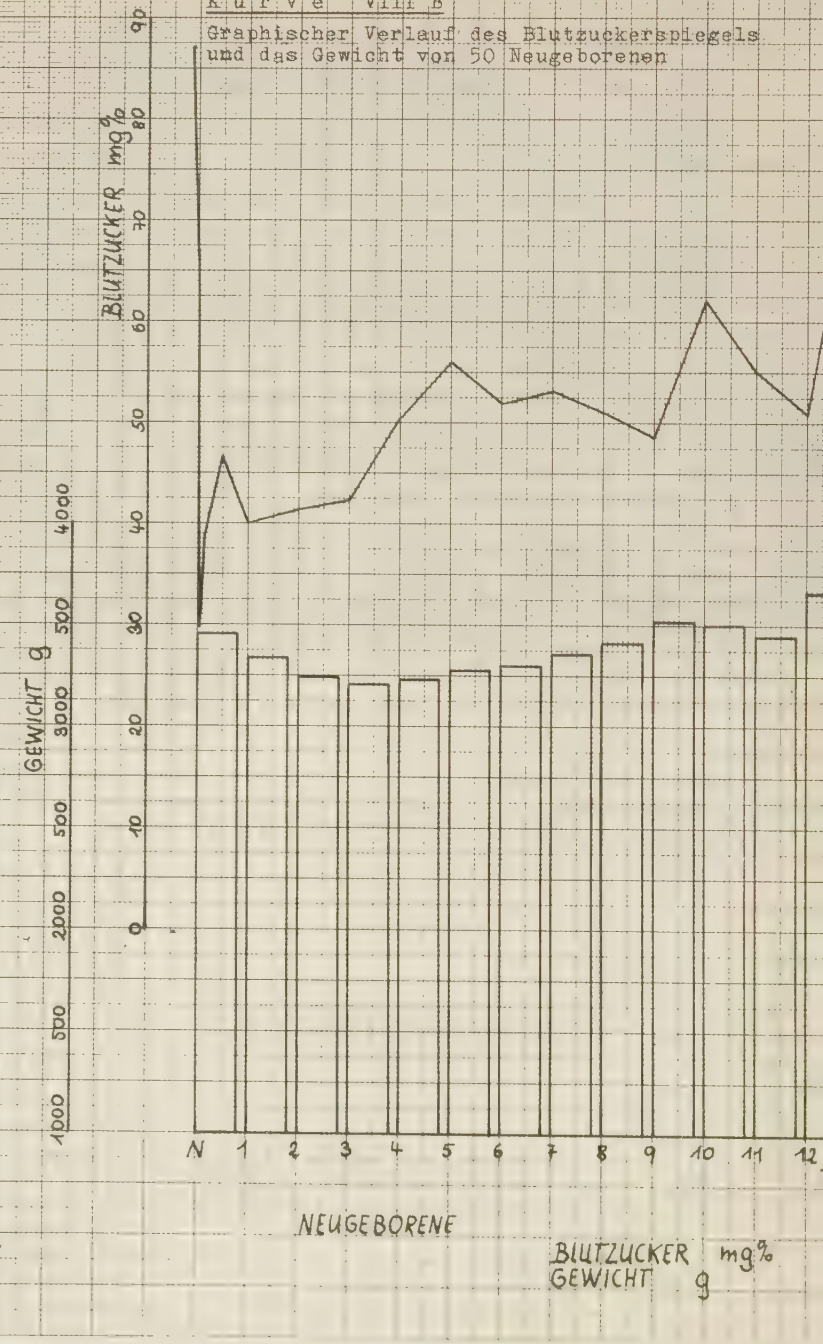
8.) In den folgenden Kurven werden von 50 Neugeborenen und 5 Frühgeborenen die Blutzuckerwerte dem physiologischen Gewichtsabfall gegenübergestellt. Blutzucker und Gewicht zeigen grösste Abhängigkeit voneinander, fand schon im Jahre 1932 A. KÖHLER bei Kindern deren Gewicht nur wenig sinkt, wie z.B. bei Frühgeborenen sinkt dann auch der Blutzucker nicht so stark ab wie bei normalen Neugeborenen. SCHRETTER und NEVINNY deuteten den Zusammenhang zwischen Blutzuckerabfall und Gewichtsverlust als von einer gemeinsamen Ursache "Hunger" hervorgerufen. Allerdings beginnt der Blutzucker in der von uns aufgestellten Tabelle VIIIA (Kurve VIIIB, VIIIC) schon wieder anzusteigen, bevor der initiale Gewichtsverlust seinen tiefsten Punkt erreicht hat. Dass der Kohlenhydratstoffwechsel in den ersten Lebenstagen äusserst angespannt ist, leuchtet ohne weiteres ein.
Einem hohen Bedarf zur Deckung der Energieproduktion stehen nur geringe Reserven zur Verfügung. Die Gluconeogenese hat sich beim Übergang in das postfetale Leben noch nicht eingespielt. Auch wir fanden nach unseren Ergebnissen einen Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem physiologischen Gewichtsverlauf in den ersten Tagen der Geburt.

Tabelle VIII A Blutzuckerwerte und Gewicht von 50 Neugeborenen und 5 Frühgeborenen bei ihrem Klinikaufenthalt.

		Blutzucker M	Gewicht M =		Blutzucker M	Gewicht M =
M	50	87,1 mg%		5	93,3 mg%	
N	50	66,8		5	85,2	
1.Std.	50	29,8		5	47,0	
3.Std.	50	38,9		5	53,4	
12.Std.	50	46,8	3 462,6 g	5	65,7	2 186,0 g
1.Tag	50	40,1	3 337,4	5	38,5	2 098,0
2.Tag	50	41,3	3 248,2	5	37,7	2 034,0
3.Tag	50	42,2	3 222,4	5	43,0	1 986,0
4.Tag	50	50,5	3 237,4	5	46,1	2 036,0
5.Tag	50	55,9	3 279,8	5	46,0	2 062,0
6.Tag	50	51,9	3 309,1	5	48,6	2 090,0
7.Tag	49	53,1	3 351,2	5	55,3	2 118,0
8.Tag	41	51,0	3 402,9	5	48,1	2 140,0
9.Tag	17	48,4	3 522,5	5	59,7	2 240,0
10.Tag	8	61,7	3 510,0	3	48,3	2 280,3
11.Tag	4	55,1	3 450,0	3	68,6	2 205,0
12.Tag	3	50,8	3 645,0	2	55,3	2 235,0
13.Tag	2	78,8	3 290,0	2	48,7	2 000,0
14.Tag	1		3 320,0	1	47,7	2 000,0

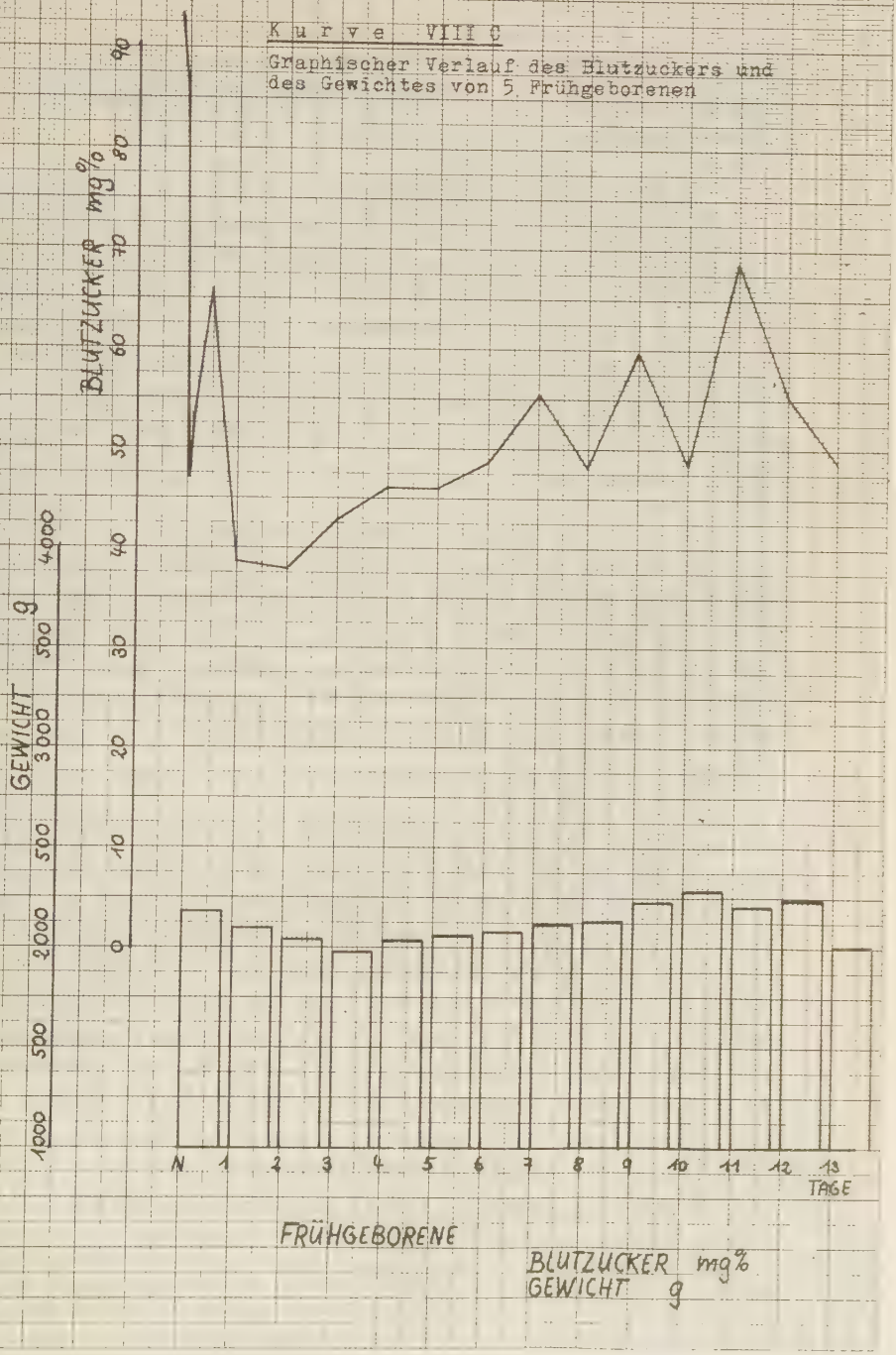
K u r v e VIII B

Graphischer Verlauf des Blutzuckerspiegels
umd das Gewicht von 50 Neugeborenen



Kurve VIII C

Graphischer Verlauf des Blutzuckers und des Gewichtes von 5 Frühgeborenen



Vier Neugeborene und ein Frühgeborenes, die in den Blutzuckerwerten und im Gewicht einen besonderen Verlauf zeigen

9.) Um einen Zusammenhang zwischen Gewicht und Blutzukker bei Neugeborenen zu verdeutlichen, werden die Tabellen IXA-E und die Kurven IXA-E im Folgenden aufgeführt. Es wurden aus der grossen Anzahl der untersuchten Fälle 5 Untersuchungen ausgewählt. Sie unterscheiden sich von der Norm durch eine extrem hohe oder niedrige Blutzukkerkurve, eine extrem grosse oder kleine Schwankung im Verlauf der physiologischen Gewichtsabnahme nach der Geburt.

A: Tabelle IXA und die Kurve IXA zeigen einen extrem niedrigen Blutzuckerverlauf. Vermerkt wird dabei auch der Gewichtsablauf in den ersten Lebenstagen. In der ersten Stunde post partum sinkt der Blutzuckerwert auf 15,3 mg% ab. Nach 12 Stunden wird ein Hochpunkt von 29,9 mg% erreicht. Erst am sechsten Tag nach der Geburt wird der fixierte Punkt(59,9 mg%) vor dem Einpendeln auf einen Normwert erreicht.

B: Tabelle IXB und Kurve IXB zeigen die Ergebnisse bei einem extrem hohen Verlauf der Blutzuckerwerte. Die erste Stunde zeigt nur einen Blutzuckerabfall auf 46,1 mg% Ein Hochpunkt nach der zwölften Stunde und ein Tiefpunkt nach dem ersten Lebenstag (50,6 und 37,8 mg%) wird auch hier deutlich. Der dritte Tag nach der Geburt zeigt den extremen Wert von 98,9 mg%. Der gleichzeitig mitgemessene physiologische Gewichtsverlust vermerkt bei einem verhältnismässig hohen Geburtsgewicht (3 800 g) einen relativ schnellen Abfall und langsamen Anstieg des Gewichtes. Im Normfall zeigt ja der Gewichtsverlauf in den ersten Lebenstagen einen langsameren Abfall und einen langsamen Anstieg der Werte.

C: Tabelle IXC und Kurve IXC bringen die Untersuchungswerte bei einem Neugeborenen mit einem hohen Gewichtsverlust von 13,5 % (430 g). Gleichzeitig erkennt man aber auch in der Blutzuckerkurve den starken Abfall auf 12,9 mg% in der ersten Lebensstunde. Obwohl die Glucosewerte sich bald einem Normwert nähern, kann man doch einen Zusammenhang zu den Werten bei einem Neugeborenen mit niedrigem Blutzuckerspiegel und einem Gewichtsabfall von 360 g finden.

D: Tabelle IXD und Kurve IXD versucht den Zusammenhang zwischen Gewicht und Glucosespiegel noch mehr zu sichern. Hier wird der Fall eines geringen physiologischen Gewichtsverlustes von 4,5 % (150 g) und ein hoher Blutzukkerverlauf verzeichnet.

E: Tabelle IXE und Kurve IXE vermerkt von einem Frühgeborenen die Blutzuckerwerte und den physiologischen Gewichtsverlauf in den ersten Lebenstagen. Hier wurde ein Fall der der Norm entspricht ausgewählt.

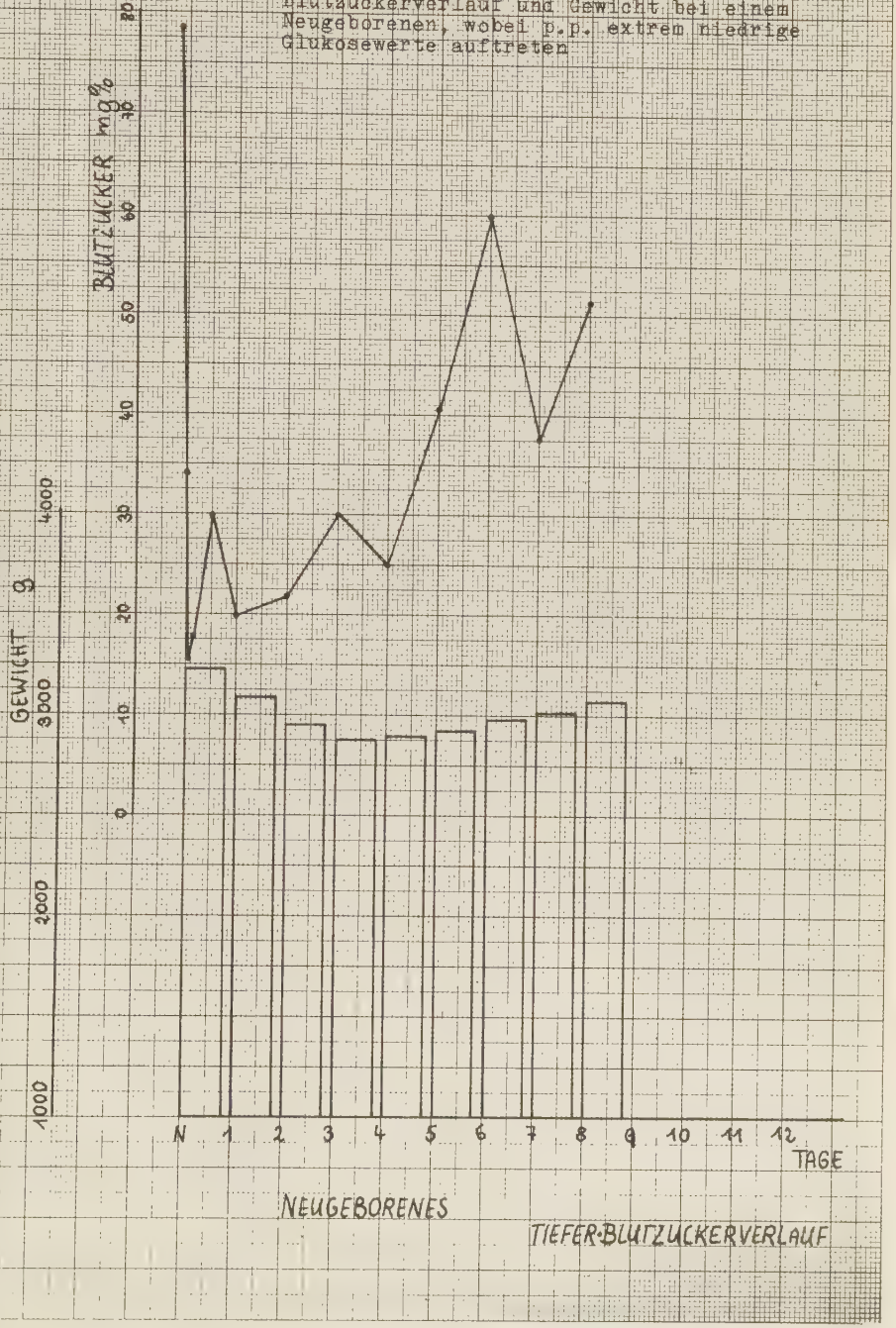
Man kann also nach diesen Ergebnissen abschliessend sagen, dass mit einem extrem niedrigen Blutzuckerverlauf ein besonders hoher physiologischer Gewichtsverlust parallel verläuft. Bei einem geringen Abfall des Geburtsgewichts findet sich häufig ein verhältnismässig hoher Blutzuckerspiegel. Auffallend ist auch, dass ein Neugeborenes mit hohem Geburtsgewicht einen hohen Blutzuckerspiegel zeigt.

Tabellen IX - A - E Blutglukose und Gewicht von 4 Neugeborenen und einem Frühgeborenen mit auffallenden Werten.

	IX A TIEF		IX B HOCH		IX C		IX D		IX	
	mg %	g 51	mg %	g 13	mg %	TIEF g 7	mg %	HOCH g 5	mg %	g 27
M	78,6		74,8		102,1		95,4		92,9	
N	34,1		68,1		51,2		126,6		84,7	
1.Std.	15,3		46,1		12,9		13,4		32,4	
3.Std.	17,7		48,9		20,5		16,6		43,0	
12.Std.	29,9	3220	50,6	3800	29,4	3190	24,3	3230	52,4	2290
1.Tag	19,9	3080	37,8	3620	23,1	3090	18,6	3150	32,4	2160
2.Tag	21,8	2950	45,9	3520	28,0	2970	31,4	3080	36,5	2110
3.Tag	29,9	2860	98,9	3570	30,1	2800	38,3	3100	26,8	2090
4.Tag	25,1	2880	70,8	3620	17,5	2760	90,5	3150	38,7	2160
5.Tag	40,6	2920	57,9	3700	50,6	2870	86,9	3190	33,6	2200
6.Tag	59,9	2970	37,7	3760	52,2	2950	67,9	3240	46,3	2230
7.Tag	37,6	3010	63,2	3810					39,4	2300
8.Tag	51,2	3060							38,1	2330
9.Tag									42,4	2360
10.Tag									42,4	2420
11.Tag									61,2	2460
12.Tag									42,8 43,6	2510

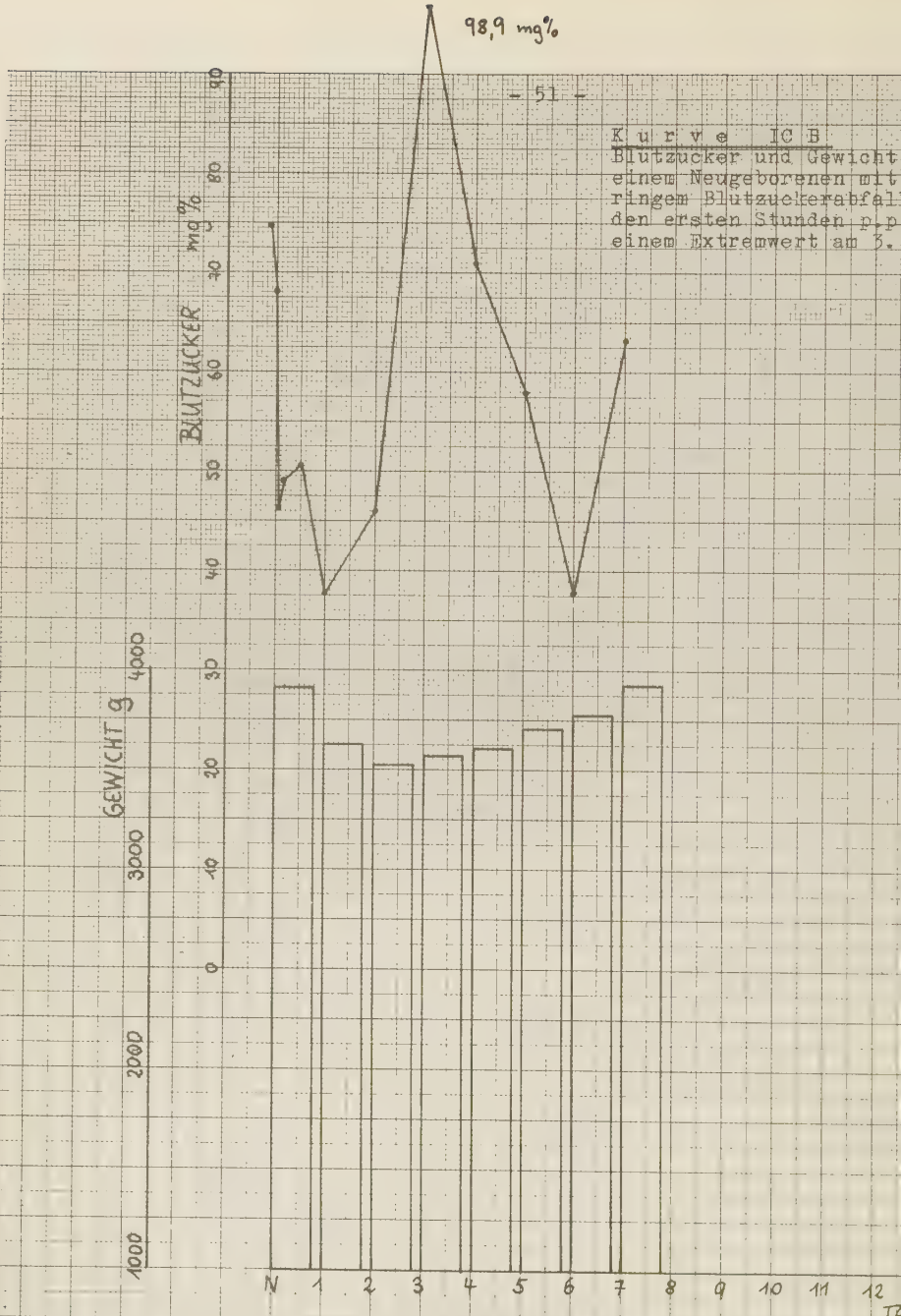
Kurve IX A

Blutzuckerverlauf und Gewicht bei einem Neugeborenen, wobei p.p. extrem niedrige Glukosewerte auftreten



NEUGEBORENES

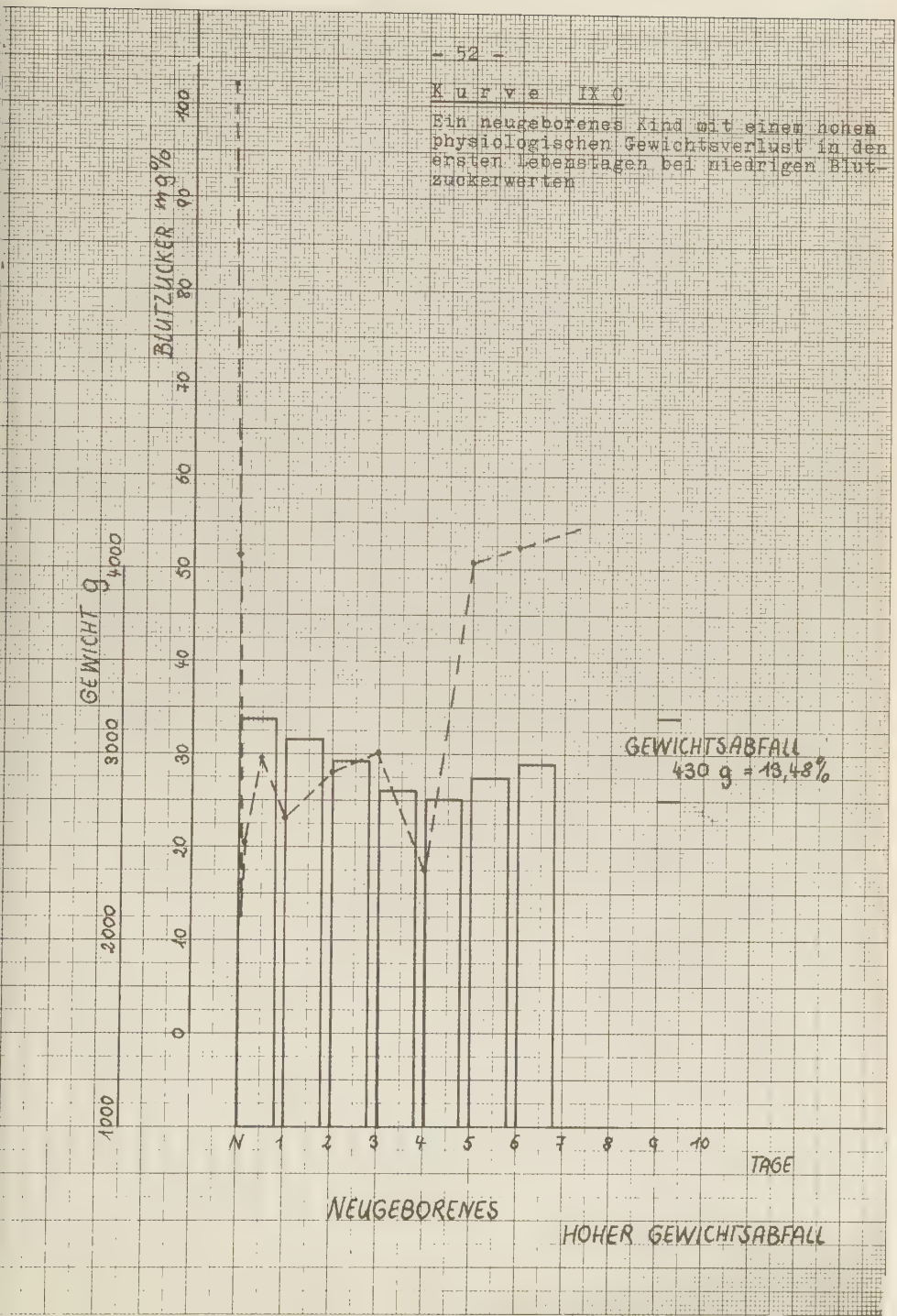
TIEFER BLUTZUCKERVERLAUF



K u r v e IC B
Blutzucker und Gewicht
einem Neugeborenen mit
ringem Blutzuckerabfal
den ersten Stunden p.p
einem Extremwert am 3.

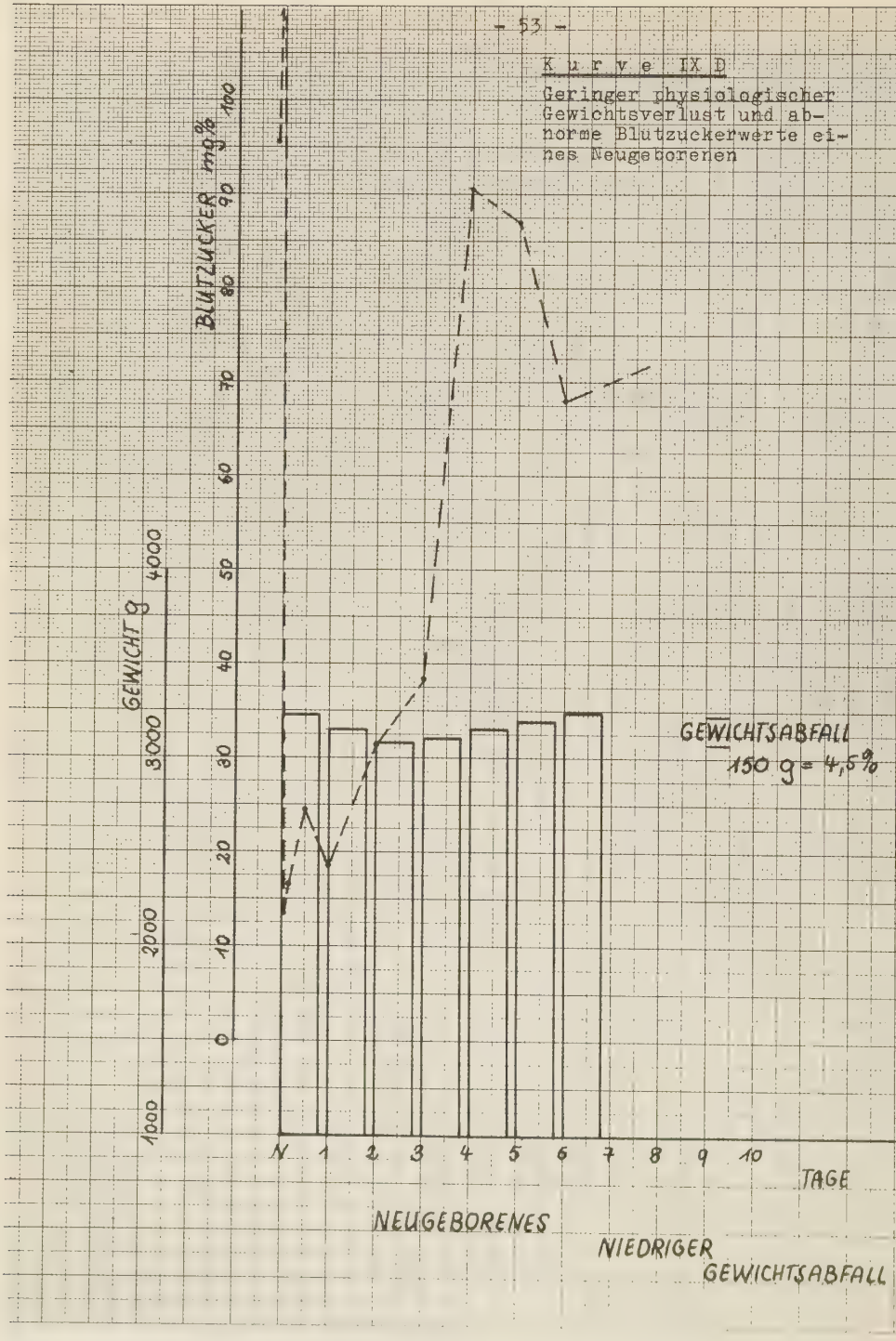
K u r v e IX C

Ein neugeborenes Kind mit einem hohen physiologischen Gewichtsverlust in den ersten Lebenstagen bei niedrigen Blutzuckerwerten



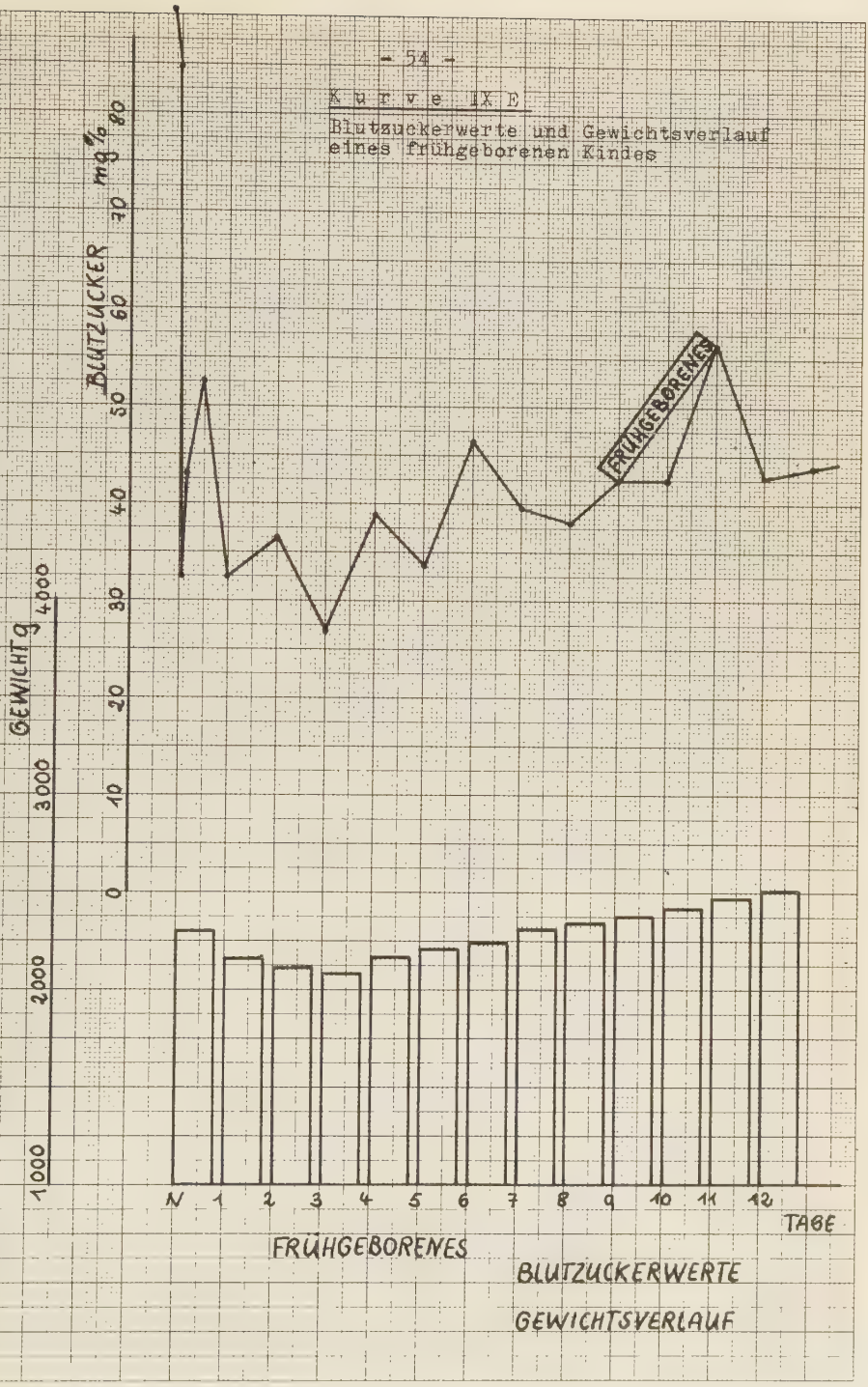
K u r v e IX D

Geringer physiologischer Gewichtsverlust und abnorme Blutzuckerwerte eines Neugeborenen



Kurve IX E

Blutzuckerwerte und Gewichtsverlauf eines frühgeborenen Kindes



Zwei Neugeborene mit extremen Blutglukosewerten und ein Frühgeborenes werden mit ihrem Gewicht verglichen

10.) In der Tabelle XA und der Kurve XA werden die Untersuchungen von MARTINOLLI, KÖHLER, FERRI, SCHRETTER und NEVINNY bestätigt. Ein Neugeborenes mit niedrigen Blutzuckerwerten und eines mit hohen Blutzuckerwerten, sowie ein Frühgeborenes zeigen bei einem Absinken und einem Ansteigen der wahren Glucose im Blut den physiologischen Gewichtsverlauf, der etwa parallel läuft.

Tabelle X A Zuckerwerte und Gewicht bei 2 ausgewählten Neugeborenen und einem Frühgeborenen.

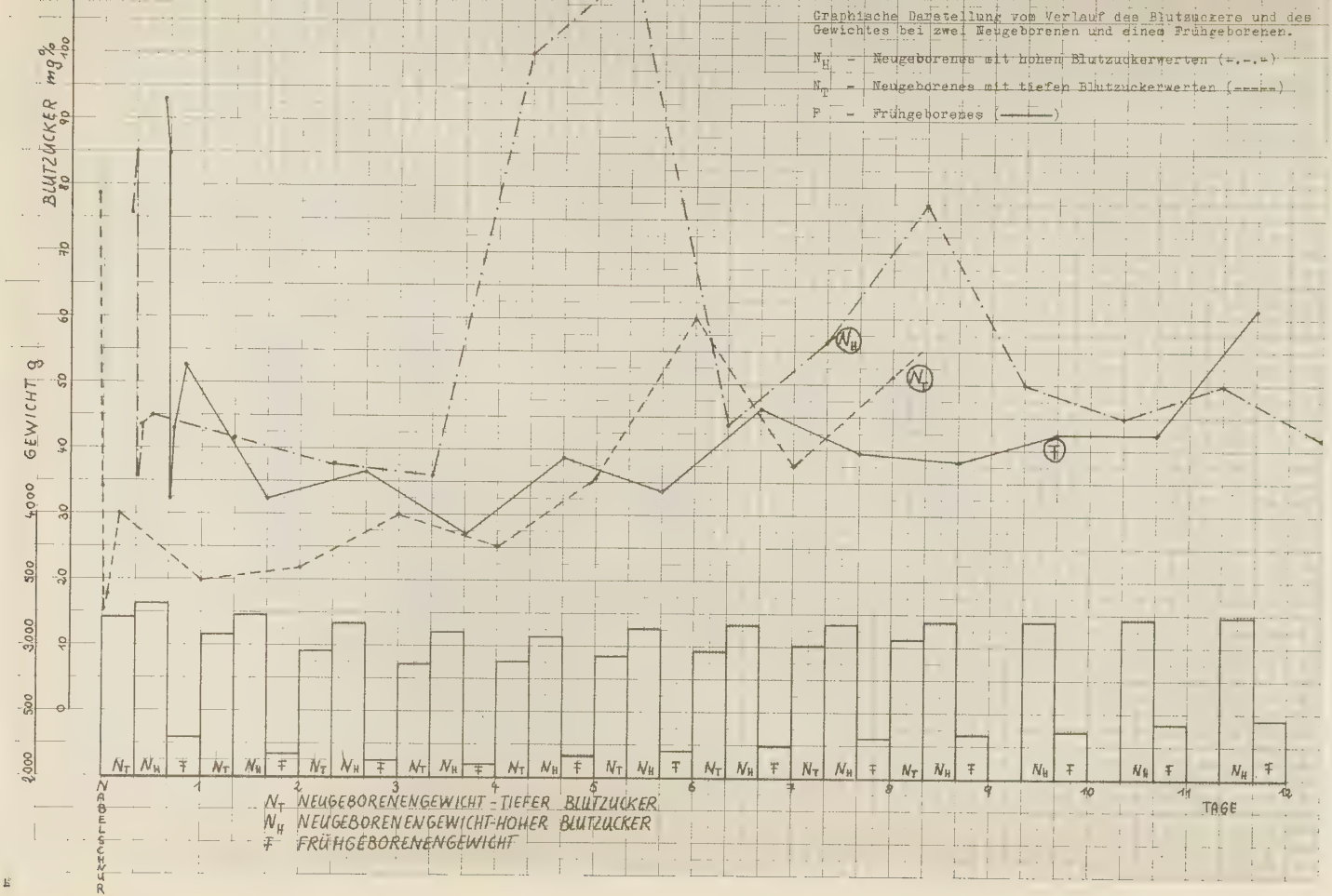
	(TIEF) H		(HOCH)		F	
	mg % 51	g	mg % 3	g	mg % 27	g
M	78,6		75,7		92,9	
N	34,1		85,0		84,7	
1.Std.	15,3		35,7		32,4	
3.Std.	17,7		43,6		43,0	
12.Std.	29,9	3220	44,9	3310	52,4	2290
1.Tag	19,9	3080	41,6	3220	32,4	2160
2.Tag	21,8	2950	37,7	3160	36,5	2110
3.Tag	29,9	2860	35,9	3100	26,8	2090
4.Tag	25,1	2880	100,0	2070	38,7	2160
5.Tag	40,6	2920	113,5	3130	33,6	2200
6.Tag	59,9	2970	43,7	3160	46,3	2230
7.Tag	37,6	3010	56,4	3170	39,4	2300
8.Tag	51,2	3060	77,3	3190	38,1	2330
9.Tag			50,0	3190	42,4	2360
10.Tag			44,9	3210	42,4	2420
11.Tag			49,9	3240	61,2	2460
12.Tag			41,9	3290	42,8	2510
			78,8	3320	43,6	

Graphische Darstellung vom Verlauf des Blutzuckers und des Gewichtes bei zwei Neugeborenen und einem Frühgeborenen.

N_H = Neugeborenes mit hohem Blutzuckerwerten (.-.-.)

N_T = Neugeborenes mit tiefen Blutzuckerwerten (--.--)

F = Frühgeborenes (———)



50 Neugeborene werden auf einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Nabelschnurblutzucker sowie Geburtsgewicht und prozentualem Blutzuckerabfall bis zur ersten Lebensstunde hin untersucht.

11.) Wir versuchten eine Abhängigkeit des Nabelschnurblutzuckers und des Zuckerabfalles im kindlichen Blut in der ersten Stunde nach der Geburt von der Höhe des Geburtsgewichts zu finden.

A: Tabelle XIA und die graphische Darstellung XIA zeigen die untersuchten Fälle mit dem höchsten Geburtsgewicht bis zum niedrigsten Gewicht mit dem zugehörigen Blutzucker aus der Nabelschnur in mg %.
Obwohl einige Neugeborene mit hohen Gewichten bei der Geburt auch hohe Blutzuckerwerte, und andere mit niederem Geburtsgewicht auch niedere Zuckerwerte im Nabelschnurblut zeigen, kann man bei der grossen Streuung der Werte keine klare Abhängigkeit zwischen Nabelschnurblutzucker und Geburtsgewicht erkennen.

B: Tabelle XIB und graphische Darstellung XIB stellt das Geburtsgewicht der Neugeborenen gegenüber dem Blutzuckerabfall bis zur 1. Lebensstunde in % zum Nabelschnurblutzucker dar. Auch hier finden wir keinen eindeutigen Zusammenhang von Geburtsgewicht und Blutzuckerabfall, trotz einiger Extremwerte mit hohem Gewicht und starkem Zuckersturz sowie niedrigem Gewicht und geringem Abfall des Blutzuckers.

Tabelle IX A Geburtsgewicht und Blutzuckerwert von 50 Neugeborenen in absteigender Gewichtsmenge geordnet.

Geburtsgewicht		Nabelschnur-Blutzucker		Geburtsgewicht		Nabelschnur-Blutzucker	
4570	g	53,4	mg%	3400	g	57,9	mg%
4450		91,2		3380		61,4	
4380		96,6		3320		39,1	
4240		72,9		3310		85,0	
4230		69,9		3310		70,2	
4070		75,0		3230		126,6	
3990		94,1		3230		101,9	
3940		81,2		3220		34,1	
3900		48,3		3190		51,2	
3900		44,6		3170		94,3	
3800		68,1		3140		68,9	
3800		59,4		3130		63,8	
3750		70,6		3120		70,5	
3720		43,6		3100		70,0	
3700		40,1		3090		48,2	
3680		47,6		3050		24,8	
3600		54,6		3030		77,8	
3530		58,4		3000		98,7	
3520		54,2		2950		111,0	
3500		81,9		2920		85,8	
3490		65,0		2910		55,5	
3480		69,3		2900		43,9	
3440		49,3		2890		66,4	
3440		86,1		2800		52,9	
3430		61,1		2780		34,9	

Graphische Darstellung XIA

Geburtsgewicht von 50 Neugeborenen Kindern wird dem zugehörigen Blutzucker in mg% gegenübergestellt.

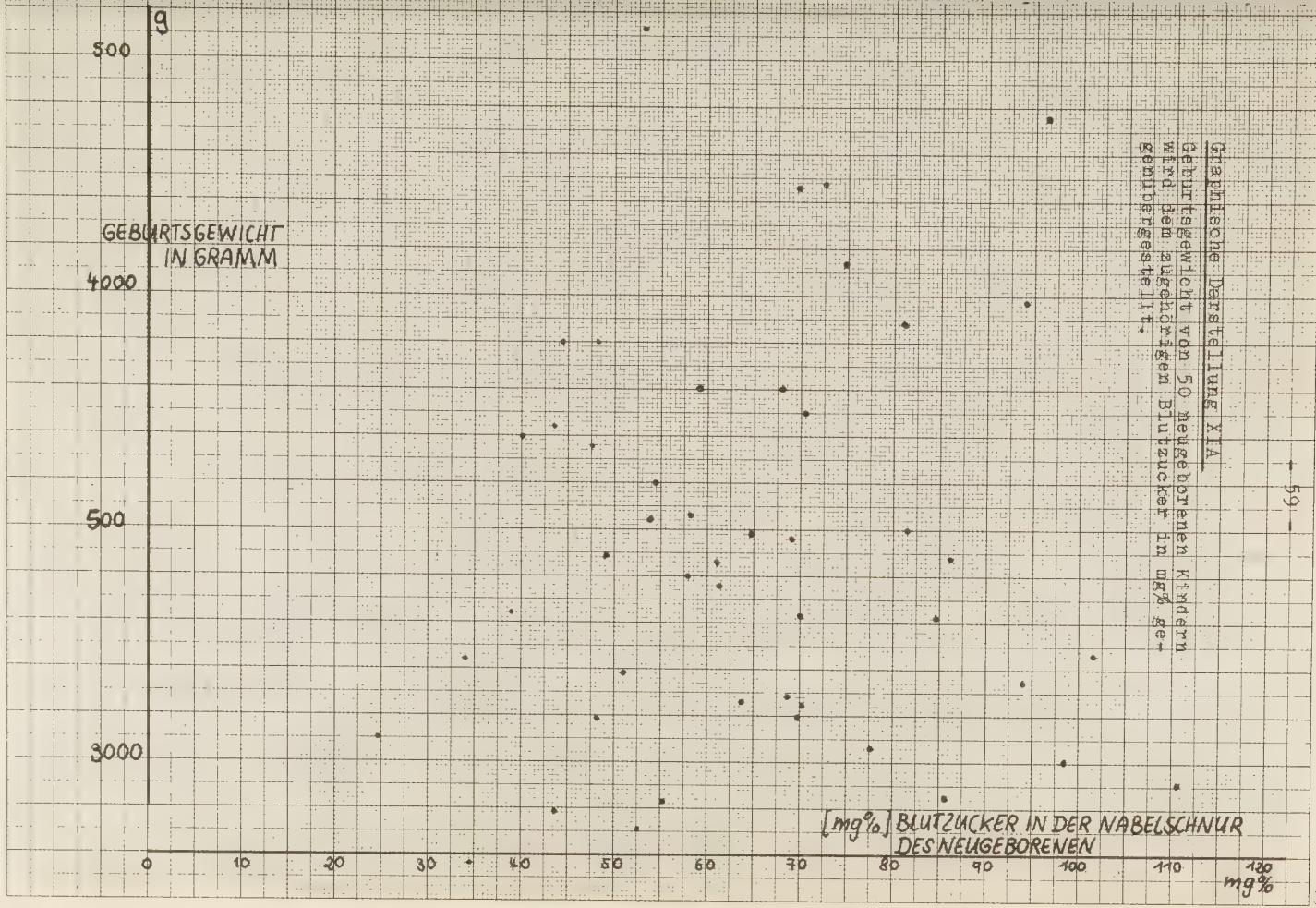


Tabelle XI B

Geburtsgewicht der Neugeborenen, Zuckerwert des Blutes 1 Stunde p.p., sowie der hieraus errechnete prozentuale Abfall des Blutzuckers in der ersten Lebensstunde zum dazugehörigen Nabelschnurblutzucker.

g	mg%	mg%	%	%	g	mg%	mg%	%	%
4570	53,4	40,0	74,9	25,1	3400	57,9	38,2	65,9	34,1
4450	91,2	44,9	49,2	50,8	3380	61,4	13,6	22,1	77,9
4380	96,6	38,3	39,6	60,4	3320	39,1	12,4	31,7	68,3
4240	72,9	69,3	95,1	4,9	3310	85,0	35,7	41,0	59,0
4230	69,9	34,4	49,2	50,8	3310	70,2	10,6	15,1	84,9
4070	75,0	47,4	63,2	36,8	3230	126,6	13,4	10,6	89,4
3990	94,1	49,4	52,5	47,5	3230	101,9	21,8	21,4	78,6
3940	81,2	27,1	33,4	64,6	3220	34,1	15,3	44,9	55,1
3900	58,3	22,9	39,3	60,6	3190	51,2	12,9	25,2	74,8
3900	44,6	33,5	75,1	24,9	3170	94,3	50,6	53,6	46,4
3800	68,1	46,1	67,7	32,3	3140	68,9	35,9	52,1	47,9
3800	59,4	27,3	45,9	54,1	3130	63,8	28,9	45,3	54,7
3750	70,6	16,5	23,4	76,6	3120	70,5	36,1	51,2	48,8
3720	43,6	21,8	50,0	50,0	3100	70,0	12,8	18,3	81,7
3700	40,1	13,1	32,7	67,3	3090	48,2	21,9	45,4	54,6
3680	47,6	21,3	44,7	55,3	3050	24,8	20,9	83,9	16,1
3600	54,6	8,4	15,4	84,6	3030	77,8	70,9	91,1	8,9
3530	58,4	10,9	18,7	81,3	3000	98,7	22,6	22,9	77,1
3520	54,2	38,3	70,7	29,3	2950	111,0	68,2	61,5	38,5
3500	81,9	25,7	31,4	68,6	2920	85,8	47,1	54,9	45,1
3490	65,0	35,0	53,8	46,2	2910	55,5	10,3	18,6	81,4
3480	69,3	44,6	64,3	35,7	2900	43,9	23,3	53,1	46,9
3440	49,3	34,3	69,6	30,4	2890	66,4	22,9	34,5	65,5
3440	86,1	40,3	46,8	53,2	2800	52,9	8,6	16,3	83,7
3430	61,1	17,6	28,8	71,2	2780	34,9	18,7	53,6	46,4

Geburtsgewicht in Gramm	Nabelschnurblutzucker mg %	Blutzucker 1 Stunde p.p.	Zuckerabfall % 1 Stunde p.p.	Abfall in % vom N.Schnurblutzucker	Geburtsgewicht in Gramm	Nabelschnurblutzucker mg %	Blutzucker 1 Stunde p.p.	Zuckerabfall % 1 Stunde p.p.	Abfall in % vom N.Schnurblutzucker

Graphische Darstellung XI B.

Prozentualer Blutzuckerabfall bis zur ersten Stunde post partum und das entsprechende Geburtsgewicht.

S T A T I S T I K

In den Tabellen XII und XIII wird eine Statistik zu den erhaltenen Ergebnissen aufgestellt. Es wurde nach der sogenannten S t u d e n t - Verteilung vorgegangen. (t-Verteilung). J.H. BURN Biological Standardization 2. Auflage Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen.

Aufgabe:

Vergleich zweier Gruppen von Versuchsergebnissen, die durch Messungen erhalten worden sind.

Statistische Fragestellung:

Wie gross ist die W a h r s c h e i n l i c h k e i t , dass der experimentell erhaltene Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Gruppen von Versuchsergebnissen z u f ä l l i g durch die Stichprobenentnahme entstanden ist, wenn k e i n Unterschied in Wirklichkeit besteht?

Testgrösse:

t, ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass kein Unterschied besteht.

Tabelle XII untersucht die Differenz zwischen den Mittelwerten der Ergebnisse, die durch Blutzuckerbestimmung bei der Mutter, im Nabelschnurblut, eine Stunde, drei Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden und dann jeden weiteren Tag p.p., erhalten wurden.

M_1 und M_2 bezeichnen die gestaffelten Mittelwerte

s_1^2 und s_2^2 die Quadrate der Streuwerte.

n_1 und n_2 die Zahl der untersuchten Fälle.

$M_D = M_1 - M_2$ und $s_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}$ werden errechnet,

um die gesuchte Testgrösse $t = \frac{M_D}{s_D}$ zu bestimmen.

$f = n_1 + n_2 - 2$ bestimmt den Freiheitsgrad.

Ergebnis aus Tabelle XII:
Die Wahrscheinlichkeit, dass die gefundenen Werte zufällig durch die Stichprobenentnahme entstanden sind, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied vorliegt, ist in den Versuchsgruppen

Mutterblutzucker zu Nabelschnurblutzucker
Nabelschnurblutzucker zu 1. Stunde p.p.
1. Stunde p.p. zu 3. Stunde p.p.

bei Neugeborenen kleiner als 1 %.
Der Unterschied ist signifikant, d.h. bedeutend erachtet ("sehr wahrscheinlich").

In den folgenden Versuchsgruppen

3. Stunde p.p. zur 12. Stunde p.p.
12. Stunde p.p. zur 24. Stunde p.p.

bei Neugeborenen kleiner als 5%.
Der Unterschied ist signifikant, d.h. bedeutend erachtet ("wahrscheinlich").

In den Versuchsgruppen

3. Tag p.p. zu 4. Tag p.p.

bei Neugeborenen kleiner als 5%
tritt noch eine Signifikans auf.

Die restlichen Ergebnisse der Tabelle XII lassen meist keine klare Signifikans errechnen.

Ergebnis aus der Tabelle XIII.
Nach der Student-t-Verteilung werden hier die Werte von den Neugeborenen und die von den Frühgeborenen auf die Signifikans ihrer Unterschiede hin untersucht.

M_1 als die Ergebnisse der Neugeborenenuntersuchungen. Die Werte erhielt man bei der Glucosebestimmung von Mutter und Nabelschnurblut, dann bei den Kindern 1 Stunde, 3 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden nach der Geburt und dann täglich nach 13 Tage lang p.p.

M_2 zeigt die Blutzuckerwerte von Frühgeborenen in den gleichen Zeitabständen, wie bei neugeborenen Kindern. Die Bezeichnungen der Student-Verteilung sind schon bei der vorhergehenden Tabelle erläutert worden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die gefundenen Werte zufällig durch die Stichprobenentnahme erhalten wurden, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied vorliegt, ist in den Versuchsgruppen.
BZ der Mutter von Neugeborenen und Müttern mit Frühgeborenen erklärlicherweise nicht signifikant.
Bei den folgenden Versuchsgruppen, Blutzucker im Nabelschnurblut und Blutzucker im Blut 1 Stunde, 3 Stunden, 12 Stunden bis zu 24 Stunden p.p. ist der Unterschied signifikant d.h. wahrscheinlich nach der Statistik.
Die Statistik bestätigt also den unterschiedlichen Verlauf der "wahren" Glucose im Blut von Frühgeburten gegenüber Neugeborenen in den ersten 24 Lebensstunden. (Siehe Tabelle II_A und III_A) Dass der Blutzuckerspiegel der Mutter weit über dem des neugeborenen Kindes liegt war schon vielen Untersuchern klar und wird auch in dieser Arbeit bewiesen. Bemerkenswert ist aber die Differenz im Abfall des Glucosespiegels im Nabelschnurblut von Neugeborenen und von Frühgeborenen. (66,8 mg% gegenüber 85 mg%). Der geringere Abfall des Blutzuckerspiegels bei Frühgeborenen in 24 Stunden nach der Geburt wird also schon im Nabelschnurblut deutlich.
Der Unterschied der errechneten Werte bei täglicher Blutzuckerentnahme kann bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen nicht als "bedeutend" (signifikant) erachtet werden.

Tabelle XII Statistischer Vergleich der fortlaufenden Blutzuckerwerte bei 50 Neugeborenen nach der Student-t-Methode

M_1	M_2	s_1^2	s_2^2	n_1	n_2	$M_D = M_1 - M_2$	$s_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}$	$t = \frac{M_D}{s_D}$	f n_1+n_2-2	(2P) τ_t	α	P
87,068	66,818	352,31	446,47	50	50	20,250	3,998	5,0650	98	0,001	1 %	100 %
66,818	29,846	446,47	252,81	50	50	36,972	3,739	9,8882	98	0,001	1 %	100 %
29,846	38,938	252,81	306,25	50	49	9,092	3,358	2,7075	97	0,008	0,008%	99,2%
38,938	46,766	306,25	318,26	49	50	7,828	3,550	2,2050	97	0,031	3,1 %	96,9%
46,766	40,096	318,26	296,87	50	50	6,670	3,525	1,8921	98	0,065	6,5 %	93,5%
40,096	41,252	296,87	394,02	50	48	1,156	3,750	0,3082	86	0,760	76 %	24 %
41,252	42,202	394,02	302,76	48	50	0,950	3,767	0,3521	96	0,802	80,2%	19,8%
42,202	50,476	302,76	372,49	50	50	8,274	3,709	2,2307	98	0,045	4,5 %	95,5%
50,476	55,881	372,49	534,99	50	49	5,405	4,278	1,2634	97	0,211	21,1%	78,9%
55,881	51,912	534,99	230,74	49	48	3,969	3,981	0,9969	95	0,324	32,4%	67,6%
51,912	53,100	230,74	224,40	48	32	1,188	3,447	0,3446	78	0,732	73,2%	26,8%
53,100	50,957	224,40	148,59	32	14	2,143	4,548	0,4711	44	0,641	64,1%	35,9%
50,957	48,366	148,59	191,82	14	6	2,591	6,202	0,4177	18	0,682	68,2%	31,8%
48,366	61,700	191,82	445,63	6	3	13,334	11,755	1,1343	7	0,295	29,5%	70,5%
61,700	55,050	445,63	53,00	3	2	6,650	15,180	0,4380	3	0,691	69,1%	30,9%
55,050	50,750	53,00	149,57	2	2	4,300	10,063	0,4045	2	0,626	62,6%	37,4%
50,750	78,800	149,57	0	2	1	28,050	12,230	2,2935	1	0,271	27,1%	72,9%

Tabelle XIII Statistischer Vergleich der Blutzuckerwerte von 50 Neugeborenen und 5 Frühgeborenen nach der Student-t-Methode

M_1 NEUGEBORENE	M_2 FRÜHGEBORENE	S_1^2	S_2^2	n_1	n_2	$M_D = M_1 - M_2$	$S_D = \sqrt{\frac{S_1^2}{n_2} + \frac{S_2^2}{n_1}}$	$t = \frac{M_D}{S_D}$	f n_1+n_2-2	$(2P)$ T_t	α	P
M 87,068	93,280	352,31	281,57	50	5	6,212	8,721	0,7123	53	0,481	48,1%	51,9%
N 66,818	85,160	446,47	1069,44	50	5	18,342	10,520	1,7345	53	0,090	9,0%	91,0%
1.S.29,846	46,980	252,81	1640,25	50	5	17,134	9,131	1,8764	53	0,070	7,0%	93,0%
3.S.38,938	53,440	306,25	1369,74	49	5	14,502	9,445	1,5354	52	0,138	13,8%	86,2%
12.S.46,766	65,660	318,26	2186,50	50	5	18,894	10,214	1,8449	53	0,075	7,5%	92,5%
1.T.40,096	38,480	296,87	113 ,63	50	5	1,616	7,851	0,2058	53	0,839	83,9%	16,1%
2.T.41,252	37,680	394,02	29,81	48	5	3,572	8,912	0,4008	51	0,691	69,1%	30,9%
3.T.42,202	43,040	302,76	382,98	50	5	0,838	8,258	0,1014	53	0,920	92,0%	8,0%
4.T.50,476	46,120	372,49	37,70	50	5	4,356	8,095	0,5381	53	0,549	59,4%	40,6%
5.T.55,881	46,000	534,99	146,89	49	5	9,881	10,485	0,9423	52	0,353	35,3%	64,7%
6.T.51,912	48,640	230,74	49,56	48	5	3,272	6,869	0,4736	51	0,639	63,9%	46,1%
7.T.53,100	55,300	224,40	112,78	32	5	2,200	6,956	0,3162	35	0,755	75,5%	24,5%
8.T.50,957	48,050	148,59	55,35	14	4	2,907	6,412	0,4533	16	0,658	65,8%	34,2%
9.T.48,366	59,675	191,82	220,52	6	4	11,309	9,203	1,2288	8	0,259	26,9%	74,1%
10.T.61,700	48,320	445,63	51,55	3	4	13,380	11,340	1,1798	5	0,293	29,3%	70,7%
11.T.55,050	68,600	53,00	91,39	2	3	13,550	7,959	1,7024	3	0,191	19,1%	80,9%
12.T.50,750	55,266	149,57	419,02	2	3	4,516	16,107	0,2803	3	0,798	79,8%	20,2%
78,800	48,700	0	51,98	1	2	30,100	7,209	4,1753	1	0,167	16,7%	83,3%

S. = Stunde
T. = Tag

Die untersuchten Neugeborenen und Frühgeborenen werden nach der Zeit ihrer ersten Nahrungsaufnahme unterteilt und ihre Blutzuckerwerte verglichen

In den folgenden Tabellen wird die Frage beantwortet, ob eine Blutzuckerabhängigkeit gegenüber der ersten Nahrungsaufnahme besteht. Die untersuchten Fälle wurden nach dem Zeitpunkt eingeteilt, wo man eine gewichtsmässig erfasste Nahrungsaufnahme feststellte. Die Kinder wurden in 12 Stunden Abstand zusammengestellt und der gemeinsame Mittelwert errechnet.

In den ersten 12 bis 24 Stunden post partum wurden nur 3 Fälle gefunden. 27 Neugeborene tranken zum ersten Mal in 24 bis 36 Stunden. 36 bis 48 Stunden nach der Geburt tranken 14 Kinder und 48 bis 60 Stunden 4 Kinder. Alle untersuchten Frühgeburten konnten nach 24 - 36 Stunden eine messbare Milchmenge zu sich nehmen. Das mituntersuchte Zwillingspaar trank dagegen schon in dem Zeitraum 12 bis 24 Stunden nach der Geburt. Auch bei dieser Auswahl nach der Nahrungsaufnahme wurden die vorne genannten Ergebnisse bestätigt. Nach den ersten 12 Lebensstunden wurde jedem Säugling 10 bis 20 ml ungesüsster Fencheltee gegeben um den Flüssigkeitsturgor des Gewebes zu erhalten.

12 Stunden p.p. bleiben die Neugeborenen in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ohne Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr. Die Kinder bekommen 5 Mahlzeiten täglich um 6, 9.30, 13, 16.30 und 20 Uhr, Frühgeborene erhalten mehr Mahlzeiten. Die erste Nahrungsaufnahme sind 10 bis 20 g Milch.
(Muttermilch enthält 7 bis 8 % Zucker, Honigmilch Milupa enthält 7,8 % Zucker).[Nach Angaben der Hersteller 4,8 % Invertzucker; 3,0 % Milchzucker].

Die Tabelle XIII stellt die Mittelwerte der einzelnen Gruppen denen der Frühgeborenen und des Zwillingspaares gegenüber. Die in den vorangegangenen Kurven fixierte Punkte eine Stunde, 3 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden werden auch hier gefunden.

Die Kurve $XIII_A$ mit der Mahlzeitaufnahme zwischen 12 und 24 Stunden p.p. zeigt einen etwas abnormen Verlauf. Schon am 3. Lebenstag zeigt diese Kurve einen Hochpunkt vor einem starken Abfall bis zum 5. Tag. Nach der Nahrungsaufnahme erkennt man in allen 4 Kurven XIV A, XIV B, XIV C, XIV D eine Veränderung der Blutzuckerwerte.

Nach H. BÜSCHING liegt das Maximum des Blutglucosegehaltes zwischen der 1. und 2. Stunde nach der Mahlzeit. Das Ergebnis, dass Kinder, die schon 48 Stunden alt sind, einen beständigeren Blutzuckerspiegel zeigen als jüngere kann ich bestätigen.

Die späte Reaktion des Blutzuckers nach Beginn der Nahrungsaufnahme in den beiden Kurven XIV C 36 bis 48 Stunden und XIV D 48 bis 60 Stunden) könnte man als beginnende Stabilisierung des Stoffwechsels (Reife der Leber) ausdeuten.

Die Kurven der Kinder, die ungefähr nach 48 Stunden mit der Nahrungsaufnahme begannen, zeigen erst 24 bzw. 36 Stunden später einen Anstieg des Blutzuckers. Die Kurve (XIV A 12 bis 24 Stunden) verläuft nach der 1. Mahlzeit fast sofort nach oben, während die Kurve (XIV B 24 bis 36 Stunden) eine gewisse Zeit bis zum Anstieg verstreichen lässt.

In der folgenden statistischen Berechnung nach der Student-t-Verteilung wird die Signifikanz der Unterschiede einiger markanter Punkte untersucht. Einen grossen Unterschied zeigt der Blutzuckerwert vom 2. Lebenstag in der

Kurve (XIV B ca. 24 Stunden nach Beginn des Fütterns) gegenüber dem der Kurve (XIV A ca. 12 Stunden nach Beginn der Nahrungsaufnahme).

Das Ergebnis der Glucosebestimmung in der Kurve (XIV D ca. 48 Stunden später) und dem Ergebnis der Kurve (XIV A ca. 36 Stunden später) zeigt ebenso eine deutliche Differenz.

Der Unterschied in den beiden herausgestellten Punkten ist signifikant, d.h. er kann als "wahrscheinlich" erachtet werden.
Die Berechnung der einzelnen Daten wurde schon bei den vorausgegangenen Erläuterungen beschrieben.

(Erklärung der statistischen Berechnung im vorausgegangenen Kapitel Statistik)

Tabelle XIV Blutzuckerwerte der 50 neugeborenen und 5 frühgeborenen Kinder sowie ein Zwillingspaar nach ihrer ersten messbaren Nahrungsaufnahme geordnet.

	TVG 12–24 h mg%	24–36 h mg%	36–48 h mg%	48–60 h mg%	FG 24–36 h mg%	ZW	12–24 h mg%	
M	87,93	87,08	84,77	92,85	93,3	N	85,6	F
N	73,03	68,48	65,77	59,95	85,2	43,9		17,2
1.Std.	25,03	31,70	26,87	23,80	47,0	28,9		22,8
3.Std.	38,95	39,81	36,00	33,67	53,4	21,1		7,2
12.Std.	42,73	48,67	43,62	45,40	65,7	33,5		10,0
1.Tag	41,56	41,77	35,52	36,12	38,5	7,6		8,2
2.Tag	66,50	38,25	40,80	39,16	37,7	7,1		5,1
3.Tag	70,50	42,34	40,72	35,65	43,0	29,9		12,2
4.Tag	48,23	52,14	54,57	32,52	46,1	36,9		9,4
5.Tag	43,26	56,70	59,51	53,97	46,0	41,3		17,6
6.Tag	60,70	51,11	51,45	54,35	48,6	50,4		25,8
7.Tag	71,00	52,62	51,38		55,3	37,1		24,7
8.Tag	47,60	49,38	58,00		48,1			21,1
9.Tag		48,04			59,7			26,5
10.Tag								25,7
11.Tag	3 Fälle	27 Fälle	14 Fälle	4 Fälle	5 Fälle			
12.Tag								
13.Tag								
14.Tag								

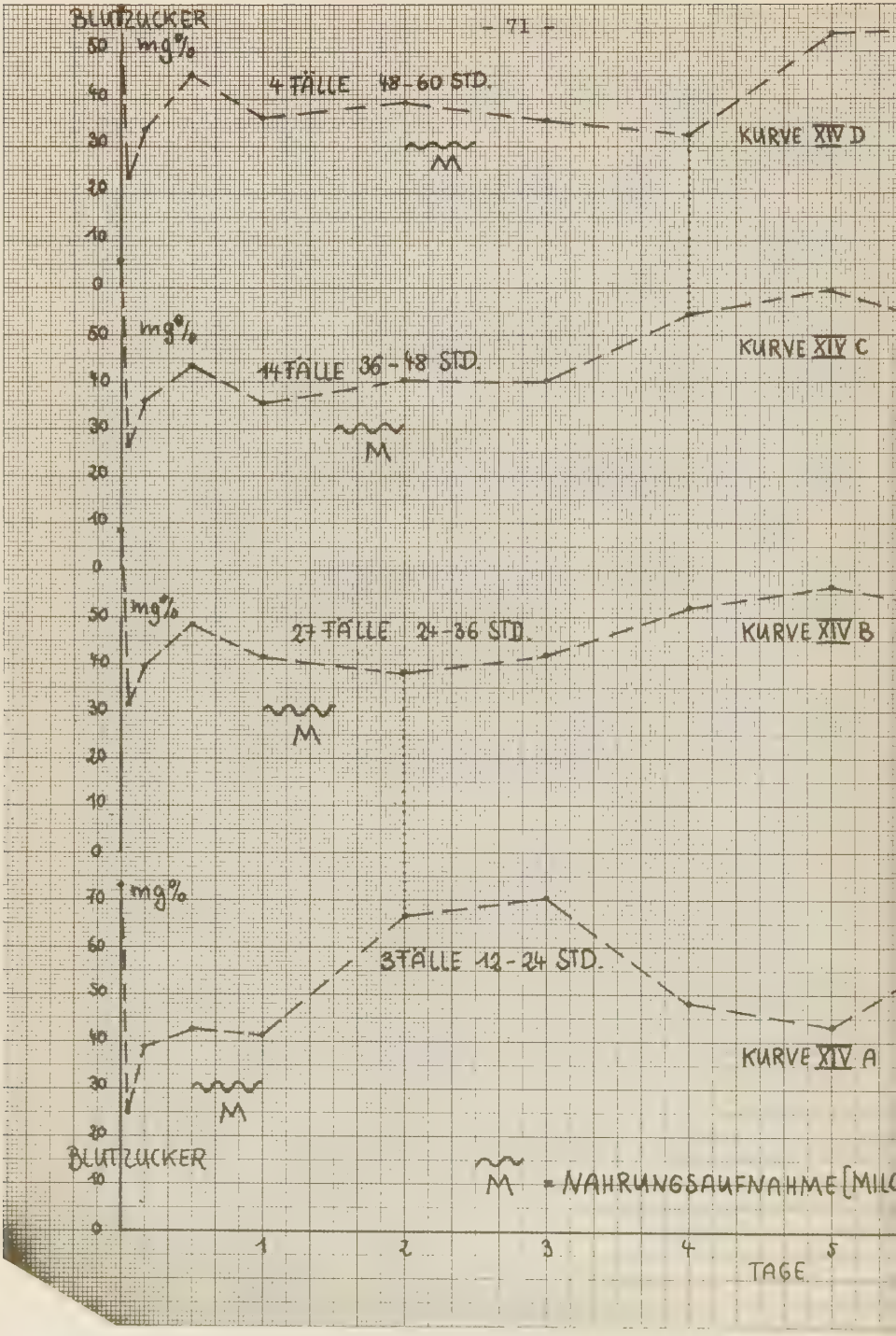
K u r v e n XIV A - D

XIV A - Neugeborene mit Nahrungsaufnahme nach 12 Lebensstunden

XIV B - Neugeborene mit Nahrungsaufnahme nach 24 Lebensstunden

XIV C - Neugeborene mit Nahrungsaufnahme nach 36 Lebensstunden

XIV D - Neugeborene mit Nahrungsaufnahme nach 48 Lebensstunden


BLUTZUCKER
mg%
4 FÄLLE 48-60 STD.
KURVE XIV D
14 FÄLLE 36-48 STD.
KURVE XIV C
27 FÄLLE 24-36 STD.
KURVE XIV B
3 FÄLLE 12-24 STD.
KURVE XIV A
M
M = NAHRUNGSAUFNAHME [MILC
TAGE
1
2
3
4
5

S t a t i s t i k zu Tabelle XIV

4 herausgestellte Werte
aus Tabelle XIV A und B Blutzucker am 2. Lebenstag
aus Tabelle XIV C und D Blutzucker am 4. Lebenstag

M_1	M_2	s_1^2	s_2^2	n_1	n_2	$M_D = M_1 - M_2$	$s_D = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_2} + \frac{s_2^2}{n_1}}$	$t = \frac{M_D}{s_D}$	$f = n_1 + n_2 - 2$ (2P)	α	P
66,50	38,25	441,84	319,99	3	27	28,25	11,00	2,5681	28	0,017	1,7%	98,3%
54,57	32,52	419,02	145,93	14	4	22,05	10,73	2,0549	16	0,059	5,9%	94,1%

E R G E B N I S S E und D I S K U S S I O N

Besprechung der Ergebnisse und Diskussion

Fast alle Untersucher, die sich mit dem Verlauf der Blutzuckerwerte bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen befassten, suchen eine Erklärung für ihre so unterschiedlichen Ergebnisse. Besondere Überlegungen wurden angestellt um die Frage zu klären, warum das Neugeborene ohne hypoglykämische Zeichen so niedrige Werte (bei der vorliegenden Arbeit bis zu 8 mg %) der wahren Glucose im Blut übersteht.

Die "wahren" Glucosewerte der Neugeborenen liegen durchschnittlich bei 49,73 mg % und die der Frühgeborenen bei 50,49 mg %. Die Werte liegen unter den Mittelwerten bei Erwachsenen 70 mg % (nach MIDDLETON) mit einem Normbereich zwischen 46 und 94 mg % Blutzucker. Bei den Untersuchungen wurden Werte gefunden, die die Toleranz bei Erwachsenen weit unterschreiten. Diese Befunde zwingen zur Frage, ob die Blutzuckerregulation im Stoffwechsel des Neugeborenen einem besonderen Mechanismus unterliegt oder nur auf die Unreife der Leber und ihrer Funktionen zurückzuführen ist. Die Blutzuckerkurve ist in ihrem Verlauf von Kind zu Kind verschieden. Dieser Unterschied wird aber nicht durch reduzierende Substanzen in verschiedenen Konzentrationen hervorgerufen, da diese Einflüsse bei der enzymatischen Glucosebestimmung wegfallen. Es muss also im Blut des Neugeborenen eine in weiten Grenzen schwankende Zuckermenge vorliegen.
Bei den Untersuchungen wurden aber doch einige Zeitpunkte gefunden, die bei fast allen Kindern den gleichen Glucoseverlauf nach der Geburt zeigten.
Der tiefste Wert des Blutzuckerspiegels ergab sich in der 1. Stunde nach der Geburt. CREERY und PARKINSON sowie WOLF

ermittelten durch verschiedene Methoden ebenso nach der 1.Stunde p.p. den tiefsten Blutzuckerwert bei Neugeborenen. Dann zeigt sich ein Anstieg der Werte bis zu einem Hochpunkt nach 12 Stunden und ein erneuter Abfall bis 24 Stunden bei Neugeborenen und bei Frühgeborenen. Der Verlauf des Ansteigens des Blutzuckers zeigt zwar in der Kurve einen Unterschied zwischen Frühgeborenen und Neugeborenen, der sich aber nicht als signifikant beweisen lässt. Die gleichen fixierten Punkte fand auch WOLF bei 20 Neugeborenen, deren Glucose er nach der enzymatischen Methode bestimmte. SHERMAN, SCHRETTER und NEWINNY sowie KÖHLER berichteten dagegen über recht unterschiedliche Zeitpunkte des tiefsten Blutzuckers von einer Stunde bis zu 3 Tagen nach der Geburt.

Ebenfalls unterschiedliche Zeitangaben wurden von den oben genannten und anderen Autoren für das Erreichen der Normwerte des Blutzuckerspiegels angegeben. Hier zeigte sich der Gedanke an eine individuelle Blutzuckerregulierung von neuem bestätigt. Der Normwert kann schon am 2. Tag erreicht werden und in anderen Fällen am Ende der ersten Lebenswoche noch nicht auftreten. BÜSCHING fand bei 100 Neugeborenen in den ersten 48 Stunden einen Normwert von 53,52 mg % und WOLF ermittelte ihn zwischen 45 und 55 mg %. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Blutzuckernorm von 49,73 mg % bei 50 Neugeborenen und 50,45 mg % bei 5 Frühgeborenen ermittelt. Diese Ergebnisse zeigen also nur geringe Unterschiede gegenüber anderen Untersuchungsbefunden, die sich aus enzymatischen Methoden ergaben.

NORVAL und Mitarbeiter berichten über 33 Frühgeborene, die einen noch grösseren Blutzuckersturz zeigen als reife Neugeborene. Es wurde die wahre Glucose mit einer Modifikation der Somogoyi-Nelson-Methode bestimmt. Nach einem starken Abfall in den ersten 4 Lebensstunden fand sich im

Gegensatz zu neugeborenen reifen Kindern der tiefste Blutzuckerwert 12 Stunden p.p. (20 bis 25 mg %). Die von mir ermittelten Ergebnisse zeigen den erwarteten Tiefpunkt (38,5 mg %) erst nach 24 Stunden. Am ersten Lebenstag ermittelte NORVAL dagegen schon 45 mg % bei Frühgeborenen und 57 mg % bei ausgetragenen Neugeborenen. Die Aussage des Untersuchers, dass bei Frühgeborenen erst nach 11 bis 12 Lebenstagen der Normalwert des Blutzuckers erreicht werde, konnte ich bestätigen. WARD berichtet von 21 Frühgeborenen bei 45 mg % Glucose im Blut 48 Stunden nach der Geburt. NORVAL verneint das Auftreten von einem hypoglykämischen Symptomenkomplex bei seinen Fällen, während WARD bei 4 Frühgeborenen hypoglykämische Zeichen bemerkte. Die Blutglucosewerte bei den Frühgeborenen lagen bei NORVAL etwa 5 mg % niedriger als bei den entsprechenden ausgetragenen Kindern. Nach meinen Untersuchungen konnte ich eher einen höheren Verlauf des Blutzuckerspiegels von Frühgeborenen finden als bei reifen Neugeborenen. Schon A. KÖHLER berichtete, dass bei Frühgeborenen im allgemeinen die Glucose im Blut nicht so stark absinkt wie bei ausgetragenen Neugeborenen. WORM erklärt diesen Unterschied durch den Reifegrad im ganzen Organismus des frühgeborenen Kindes.

Bei Kindern mit starker Gelbsucht lag nach WARD der Blutglucosespiegel bedeutend höher, als bei denen ohne Ikterussymptome. Dieser Unterschied der Blutzuckerwerte bei physiologischem Ikterus gegenüber unauffälligen Neugeborenen zeigt sich auch bei unseren Untersuchungen, wenngleich auch nicht allzu deutlich. Dieser höhere Glucosespiegel im Blut von Kindern mit starkem Ikterus neonatarum ist erstaunlich. Er beweist offenbar Glucosereserven, die dem ikterischen Kind, wie dem Frühgeborenen zur Verfügung stehen. Dies würde auch den relativ höheren Blutzuckernormwert bei den hier untersuchten Frühgeborenen erklären. Die Frage nach einer Abhängigkeit der Glucose vom Geschlecht

soll man verneinen, obwohl LEWIS und BENEDICT, WOODYATT im Zuckerumsatz bei weiblichen und männlichen Tieren einen deutlichen Unterschied feststellten. Aber die Ergebnisse von Tierexperimenten, dazu noch ganz andere Methoden, lassen sich nicht ohne weiteres auf die Menschen beziehen. Unterschiedliche Werte im Blutzucker bei verschiedener Umgebungstemperatur, wie sie de LANGEN und SCHUT beweisen konnten, fallen verständlicherweise in der Entbindungsstation einer Klinik weg.

Wir konnten in unseren Untersuchungen einen gewissen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, physiologischem Gewichtsverlauf und dem Wechsel der Blutzuckerwerte erkennen. Einem hohen Geburtsgewicht entsprechend auch häufig höhere Blutzuckerwerte im Verlauf der 1.Dekade. Der Glucosespiegel läuft etwa parallel dem Gewichtsablauf in den ersten Lebenstagen.

Der Blutzucker eilt sogar der Gewichtszunahme etwas voraus.Verläuft die Abnahme und Zunahme des Neugeborenengewichtes in einer geringen Schwankungsbreite, so findet man dabei hohe Glucosewerte. Dagegen ermittelte ich bei niederem Spiegel des Blutzuckers häufig eine grosse Schwankung in dem Gewichtsverlauf.
Wie schon andere Autoren vorher, konnten auch wir keine klare Abhängigkeit des Blutzuckerwertes aus der Nabelschnur und des prozentualen Abfalles des Blutzuckers bis zur ersten Lebensstunde vom Geburtsgewicht darstellen.

Erstaunlich ist das Verhalten der Glucose nach der Geburt in den ersten 12 Lebensstunden. In allen Fällen, Neugeborene und Frühgeborene zeigt sich von der 1. bis zur 12. Stunde nach der Geburt ein starker Anstieg des Zuckerspiegels ohne jegliche Nahrungsaufnahme. Man kann also das Verhalten des Blutzuckers im Blut der Neugeborenen nicht rein von der Nahrungsaufnahme abhängig machen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1.) Zwei gleichgeschlechtliche Neugeborene wurden stündlich auf den Gehalt der wahren Glucose im Blut untersucht. Bei einer stündlichen Abnahme 12 Stunden lang konnten die 1. Stunde, die 3. Stunde und die 12. Stunde post partum als markante Punkte im Blutzuckergeschehen gefunden werden.

1. Stunde	3. Stunde	12. Stunde
28,22 mg %	34,35 mg %	52,76 mg %
42,94 mg %	53,98 mg %	51,53 mg %

2.) Mit dem enzymatischen Farbtest untersuchten wir bei 50 Neugeborenen den Blutzuckerspiegel. Die Blutentnahme erfolgte nach den vorher fixierten Zeitpunkten und dann täglich nüchtern so lange die Kinder in der Klinik waren. Dabei wurde ein Normwert von 49,73 mg % in den ersten 14 Tagen gefunden.
Bei den Ergebnissen der Untersuchung wurden die Mittelwerte und ihre Streuungsbreite berechnet.

3.) Hier werden zusätzlich noch 5 Frühgeborene nach der gleichen Methode auf ihren Blutzuckergehalt geprüft. Auch die Mittelwerte und die Standardabweichungen dieser Werte wurden bestimmt. Als Blutzuckernorm fanden wir für die ersten 14 Tage nach der Geburt 50,49 mg %.

4.) Neugeborene mit erkennbarem Ikterus neonatarum wurden Fällen ohne Gelbsucht gegenüber gestellt. Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht gefunden werden.

5.) Die Frage einer Geschlechtsabhängigkeit der Blutzukkerwerte kann verneint werden. Der Blucosespiegel von 30 männlichen gegenüber 20 weiblichen ausgetragenen Neuge-

borenen zeigt im Verlauf keinen Unterschied.

6.) Bei 4 Kindern mit tastbar vergrösserter Schilddrüse fand sich kein abnormer Blutzuckerwert. Der hier möglicherweise veränderte Stoffwechsel tritt ja umso später in Erscheinung, je länger das Kind Muttermilch bekommt.

7.) Interessant ist die Gegenüberstellung eines Zwillingspaares zu ausgetragenen Neugeborenen. Im Widerspruch zu anderen Autoren zeigen Zwillinge bei uns einen niedrigeren Blutzuckerverlauf als Einlinge.

8.) Um eine Abhängigkeit des Blutzuckers vom Gewicht der Neugeborenen zu verdeutlichen, stellten wir die Werte und Kurven von Blutzucker und Gewicht von 50 ausgetragenen Kindern denen von 5 frühgeborenen Kindern gegenüber.

9.) Einen Zusammenhang zwischen physiologischem Gewichtsverlauf und Blutzuckerverlauf muss hier nach unseren Ergebnissen bejaht werden. Der Glucosespiegel verläuft in etwa parallel dem physiologischen Gewicht des Neugeborenen. Erstaunlich ist, dass ein Anstieg des Blutzuckers einem Anstieg des Gewichtes zeitlich vorausgeht.

10.) Ein ausgetragenes Kind mit extrem hohen Blutzuckerwerten und eines mit extrem niedrigen Blutzuckerwerten wurden einem frühgeborenen gegenübergestellt. Alle 3 Fälle bestätigten die Aussagen über physiologischen Gewichtsverlauf und Blutzuckerverlauf der vorausgegangenen Untersuchung.

11.) Das Geburtsgewicht von Neugeborenen wird dem Zuckerwert im Nabelschnurblut und dem prozentualen Abfall des Blutzuckers bis zur ersten Lebensstunde gegenübergestellt. Eine klare Abhängigkeit des Blutzuckers in der Nabelschnur und des Zuckersturzes bis zur 1. Stunde p.p.

zum Geburtsgewicht lässt sich nicht zeigen.

12.) Berechnung der Ergebnisse nach der Student-t-Verteilung (Statistik). Wir ermittelten die Differenz der Mittelwerte von ausgetragenen Neugeborenen fortlaufend auf ihre Signifikanz. Bei dieser Aufstellung wird statistisch die Signifikanz im Unterschied der von mir gefundenen Fixpunkte des Blutzuckerspiegels bestätigt. Der Unterschied der Werte, die man von der Mutter und aus dem Nabelschnurblut enthält wird sogar als mehr wie "sehr wahrscheinlich" erachtet. (87,068 mg % gegenüber 66,818).

Die markierten Fixpunkte

1. Stunde	29,846 mg %
3. Stunde	38,938 mg %
12. Stunde	46,766 mg %
4. Tag	50,476 mg %

13.) Die Mittelwerte von 50 Neugeborenen werden den Mittelwerten von 5 Frühgeborenen gegenübergestellt. Gleichzeitig wird der Unterschied dieser Ergebnisse auf seine Signifikanz hin untersucht. In den Gruppen 1 Std., 3 Std., 12 Std. bis zu 24 Stunden nach der Geburt kann der Unterschied signifikant. d.h. wahrscheinlich erachtet werden. Im Blutzuckerverlauf der nun folgenden 14 Tagen dagegen findet man keine Signifikanz der Differenzen.

14.) Wir untersuchten hier die Abhängigkeit des Glucosespiegels vom Zeitpunkt der ersten Mahlzeit.
Die von unserer Arbeit erfassten Neugeborenen sowie die Frühgeborenen wurden nach der Nahrungsaufnahme in 12 Stunden Abstand eingeteilt. Als erste Mahlzeit wurde die gewichtsmässige Aufnahme von Muttermilch oder Honigmilch festgelegt. Nur 3 Neugeborene tranken schon zwischen 12 bis 24 Stunden nach der Geburt. Sie zeigten einen sofortigen Anstieg der Blutzuckerwerte.

Die 27 Fälle, die nach 24 bis 36 Stunden Nahrung aufnahmen reagierten dagegen mit einem etwas langsameren Ansteigen des Glucosespiegels. Erstaunlich ist das Verhalten der Blutzuckerkurve bei den 14 Kindern 36 bis 48 Stunden p.p. und 4 Kindern 48 bis 60 Stunden p.p. Der Blutzucker fällt in diesen Untersuchungen noch weithin ab und steigt erst einige Zeit später an. Es ergibt sich, dass Kinder, die älter als 48 Stunden sind schon einen stabileren Zukkerstoffwechsel aufweisen.

15.) Literaturauszüge und eigene Untersuchungsergebnisse versuchen in der Diskussion die Aussage einer Unreife der Neugeborenenleber als Grund der "physiologischen Hypoglykämie" und die besondere Regulation im Stoffwechsel des Neugeborenen zu klären.

Was kann nun dieses Verhalten des Blutzuckers bei neugeborenen Kindern verursachen. Trotz niedriger Blutzuckerwerte, zeigt sich beim Neugeborenen kein Symptom einer Hypoglykämie. Um die Frage nach einer Insuffizienz der Blutzucker regulierenden Organe beantworten zu können, muss die Funktionsreife der Organsysteme bei der Geburt erkannt werden.
Die Leber hat sicherlich als Ort der Glykogenspeicherung eine zentrale Bedeutung im Zuckerstoffwechsel. Der grundsätzlich verschiedene Verlauf der Glucosewerte in den ersten zehn Lebenstagen bei Neugeborenen und Frühgeborenen bestärkt unsere Ansicht über die Insuffizienz der frühkindlichen Leber.
Nach ihren Untersuchungen vertreten auch HARTMANN, RÖMINGER und JAUDON die Ansicht, dass die Unreife der Leberfunktionen zur Glykogenmobilisation die niedrigen Zuckerwerte nach der Geburt bedingen.
Versuche von SHELLEY ergaben eine Abhängigkeit des Beginns der Speicherung von Glykogen von der Länge der Tragzeit. Er fand bei Feten und Neugeborenen verschiedener

Tierarten und Menschen einen steilen Glykogenanstieg in den letzten Schwangerschaftstagen. Dagegen war drei Stunden nach der Geburt nur noch 10 % der Glykogenkonzentration vorhanden, dieser Tiefstand dauerte zehn Tage an. Der Blutzuckerspiegel stieg in dieser Zeit aber schon deutlich an. SHELLEY deutete die grossen Glykogenvorräte in der foetalen Leber als Überbrückungsvorrat des Neugeborenen in der Zeit zwischen Placentalösung und Nahrungsaufnahme.

Erstaunlicherweise zeigt sich ein Unterschied in der Struktur des Neugeborenenglykogens gegenüber dem Glykogen von Erwachsenen (FOPP, LAQUER, ILLINGWARTH und CORI). Dieser Unterschied äussert sich auch in der Abhängigkeit von der Art der Ernährung. Kohlehydrate erhöhen den Glykogenvorrat, Fett dagegen erniedrigen ihn. Dass der stärkste Glykogenverbrauch durch Hunger hervorgerufen wird, wurde schon von vielen Autoren als Erklärung des Blutzuckerverlaufes post partum angeführt.
Durch Untersuchungen von FOPP, DESMOND, CORNBLATH u.a. konnte nachgewiesen werden, dass das Neugeborenenglykogen auch einer anderen Stoffwechselregulierung gehorcht als das Erwachsenenglykogen. Zum Beispiel lässt sich das Glykogen des Neugeborenen durch Adrenalingaben nur zögernd mobilisieren, während sich beim älteren Säugling im selben Versuch schnelle Glucoseanstiege zeigen.

FANCONI, GÄTGENS und TOCANTINUS erklären den häufig auftretenden Ikterus neonatorum vom 2. bis 8. Tag als hepatogene Unreife. Pathologische Kurven einer doppelten Traubenzuckerbelastung nach STRAUB-TRAUGOTT fanden SVENSGAARD, STEGMANN und BECK. Die Schwäche Vitamin A zu mobilisieren deutet LEWIS BODANSKY und SCHAPIRO als eine Fermentschwäche der unreifen Leber.
Glukagonbelastungen, die CORNBLATH und Mitarbeiter durchführten, zeigen bis zum 5. Lebenstag eine verlängerte Hypoglykämie. ROSSI fand, dass durch Mangel an proteoly-

tischer Leberenzymen, Glukagon zerstört wird. Diese Aussagen werden durch die Untersuchungen von STAVE unterstützt, der eine Ausscheidungsschwäche der Neugeborenen für Bilirubin (Ikterus neonatarum) als Enzymmangel der Leberparenchymzellen aufklärte.
Eine weitere Bestätigung ist das Auftreten einer Hyperglykämie bei Glukagongaben, das CORNBLATH, LEWIN und MARQUETTI erzielten. Bei denselben Versuchen fanden sie, dass unreife Neugeborene, eine länger andauernde Hyperglykämie als reife zeigen.

Auf Grund unserer Ergebnisse müssen auch wir annehmen, dass die Unreife der Leber, für die Entstehung der "Hyoglykämie" eine wesentliche Rolle spielt. Da wir feststellen mussten, dass das Verhalten des Blutzuckers bei Frühgeborenen und Neugeborenen unterschiedlich ist. Das Frühgeborene passt sich wesentlich langsamer an die von uns gefundenen Normwerte an, als das reife Neugeborene.

A. LÖSCHKE berichtete erst vor kurzem, dass viel häufiger Lebererkrankungen bei Säuglingen, als bei Schulkindern und Erwachsenen auftreten. Diese Erkrankungen erklären sich durch die ursächlich funktionelle Unreife des Organes nach der Geburt. Am stärksten wirkt sich diese Insuffizienz im Glukoronsäure-Konjugationssystem aus, sowie die verminderte Fähigkeit zur Synthese von Prothrombin und Faktor VII.

Die Hypoglykämie des Neugeborenen versuchte KÖHLER einerseits durch das Missverhältnis von Ein- und Ausfuhr zu erklären, andererseits erklärt er die initiale Blutzuckerabnahme als Folge einer Insulinüberproduktion. Das wachsende Kind hat im Verhältnis zum Erwachsenen eine ungleich grössere Anzahl von Langerhansinseln.
FERNER und NAKAMURA fanden bei 30 Wochen alten Foeten 600-700 Langerhansinseln pro m^2. Der ausserordentlich niedrige Blutzuckerwert bei Neugeborenen und Frühgeborenen

lässt sich vielleicht durch diese besonderen physiologischen Verhältnisse im frühkindlichen Pankreas erklären. Die drei bis vierfach höhere Zahl der Pankreasinseln bei Neugeborenen reicht gerade aus, um den drei bis vierfach höheren Stoffumsatz im Kohlenhydratstoffwechsel zu parallelisieren, der für das kindliche Wachstum charakteristisch ist. Die für den Erwachsenen typische Anordnung der Langerhansinsel fand SEIFERT erst am Ende des ersten Lebensjahres. Hinzu kommt noch, dass GAEDE, FISHER, HARTMANN und JAUDON zusätzlich beim Neugeborenen eine erhöhte Insulinwirksamkeit beweisen konnten.Sie ist bedingt durch eine schwache Insulintoleranz im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Erwachsenen.

Nach den Erforschungen von CRAMER und ELKES kann man die Neugeborenenhypoglykämie der ersten Lebensstunden auch anders deuten. Eine Aktivierung der Schilddrüse, wie wir sie unter der Wirkung des Thyreotropen Hormons beobachten, mit dem gleichen histologischen Bild, sehen wir auch bei starker Kälteeinwirkung. Sie hat eine gesteigerte Trijodthyroninbildung und -abgabe, eine Steigerung der Verbrennungen und dadurch eine die Kälteeinwirkung in der Regel ausgleichende Wärmebildung zur Folge. Die beim neugeborenen Kind zu beobachtende radikale Kolloidentspeicherung der Schilddrüse muss man als Ausdruck einer akuten Kälteanpassung beim Übertritt aus dem körperwarmen Uterus in die kältere extra - uterine Umgebung ansehen. Das Gleiche ist auch bei neugeborenen Säugern und bei frischgeschlüpften Vögeln zu beobachten.

Diese Kolloidentspeicherung zur Wärmeregulation wird durch den starken Sturz des Blutzuckers in den ersten Stunden p.p. deutlich. Die ausgleichende Wärme kann ja nur aus der nach der Geburt noch im Blut kreisenden Glucose gebildet werden. Eine Nahrungsaufnahme hat noch nicht stattgefunden und die noch unreife Leber zeigt fast noch keine Glykogenmobilisierung.

SCHLUSSFOLGERUNG

Nach den oben genannten Untersuchungen und unseren eigenen Ergebnissen kann man von einer deutlichen Unreife der Funktionen der Neugeborenenleber sprechen. Obwohl die meisten Regulationsmöglichkeiten beim Neugeborenen wie beim Erwachsenen angelegt sind, fehlt der Leber und auch dem Pancreas die Stabilität und die Toleranzkraft einer vollen Funktionstüchtigkeit. Trotzdem ist es erstaunlich, wie gut Neugeborene Stress-Situationen, wie die Geburt, ausgleichen können. Man kann also das Stoffwechselgeschehen des Neugeborenen nicht einfach dem des Erwachsenen gleichsetzen. Denn das Neugeborene zeigt keinerlei Symptome der Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten, die für den Erwachsenen schwerste pathologische Zustände ergeben würden. Damit muss angenommen werden, dass das Neugeborene einen Zuckerstoffwechsel hat, den er nach noch nicht völlig geklärten Gesichtspunkten reguliert und der bei pathologisch erscheinenden Werten ein physiologisches Zustandsbild darstellt. Wir konnten so für den Zuckerstoffwechsel des Neugeborenen und Frühgeborenen ähnliche Ergebnisse feststellen, wie sie von BELLER und Mitarbeiter für die Gerinnungsphysiologie des Neugeborenen beschrieben worden ist.

LITERATURNACHWEIS

Anton, H.U.	Über das Verhalten des Blutzuckers während der Geburt und seine Bedeutung für die Uterustätigkeit. Zbl. Gynäk. 75, 129 (1953)
Asatoor und King	Zit. nach G. Specht Enzymat. Glukose Bestimmung Therapie des Monats Boehringer Nr. 5 (1959
Beckmann, R.	Das 2. Kohlenhydrat in der künstlichen Säuglingsernährung A.f. Kinderheilk. 38, (1958) Monatsschrift Kinderheilk.107,5,258 (1959)
Beller, G.K.F. und Mitarbeiter	Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Johann Ambroius Barth Verlag, Leipzig 1957
Benedict, F.G. and F.B.Talbot	Carnegie Inst. Washington Publ. Nr. 302 (1921)
Bentley, R. and A. Neuberger	The mechanism of the action of notatin. Biochem. J. 45, 584, (1949)
Biochemica-Farb-Test (Blutzucker)	Enzymatische Bestimmung der "wahren Glucose" Fa. Boehringer Söhne, Mannheim (1963)
Brock, J.	Der Kohlehydratstoffwechsel. Biolog.Daten für den Kinderart Bd. 2 (1954)
Bruggen van, J.T.	Penicillin B. Preparation, purification and mode of action. J. Biolog. Chem. 148, 365 (1943)
Burn, J.H.	Student-t-Statistik Biol.Standardisation Oxford 2.Aufl. Appendix II
Büsching, H.	Der Blutglukosespiegel bei Neugeborenen innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Diss. Köln (1962)

Cori, G.T.	Zit. nach H.Büsching Diss. Köln 1962, Bibl. paediat. Fasc. 66 Mod. Probl. Pädiat., 3, 344 (1957)
Cornblath, M., E.Y. Levin	Zit. nach H.Büsching Diss. Köln 1962 Pediatrics 18, 167 (1956)
Cornblath, M., E.Y. Levin and E. Marquetti	Studies of carbohydrate metabolism in the newborn. II The effect of glucagon on the concentration of sugar in capillary blood of the newborn infant. Pediatrics 21, 885-892 (1958)
Coulthard, C.E.	Notatum: An anti-bacteriol glucose-aerodehydrogenase from penicillium notatum Westerling and penicillium resticulosum. Biochem. J. 39, 24 (1945)
Cramer, W.	Zit. bei F. Büchner, Allgemeine Pathologie Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin. J.physiol. (brit.) 50, 38 (1916) Klin.Wschr. 89 (1943), Arch. exper. Path. 216, 299 (1952) Betr.path.Anat. 113, 169 (1953)
Crecelius und Seifert	Ein neues Blutzuckerkolorimeter nach Crecelius-Seifert. Münch.med.Wschr. 75, 1301 (1928)
Creery, R.D.G. and T.J.Parkinson	Blood glucose change in the newborn. The blood glucose pattern of normal infants in the first 12 hours of life. Arch.Dis.Child 28, 134 (1953)
Denel und Mitarbeiter	Der Kohlenhydratstoffwechsel. J.Brock Daten für den Kinderarzt, Bd. 2. 2. Auflage, Springer Verl. (1954)
Desmond, M.M.	Observations related to neonatal hypoglycemia J.Pediat., 43, 253 (1953)
Dieckhoff J. und J. Schmidt	Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen. Arch. Kinderheilk. 159, 113 (1959)

Dubrenil und Anderodiasis	Zit. nach J.B. Mayer. Über den Blutzuckerspiegel im Kindesalter. Zeitschrift für Kinderheilk. 69, 232 (1951)
Eismann, J.	Blutzuckeruntersuchungen mit der enzymatischen Methode der "wahren Glucose". Dtsch. med. J. 10, 534 (1959)
Elkes	Zit. nach F. Büchner, Allgemeine Pathologie. Frankf. Z. Path. 5, 322 (1910)
Fanconi, G. und A. Wallgren	Lehrbuch der Pädiatrie (1961) Schwabe Verlag, Basel
Ferner, H., K.Gaede und H. Kastrup	Über das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon der Bauchspeicheldrüse (Glucagon) und seine Herkunft aus dem α- Zellensystem Klin.Wschr. 388 (1950)
Ferner, H.	Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1952)
Ferner, H.	Z. Mikroskop. anat. Forschung 44 (1938)
Ferri,U. and E.Gindilli	Untersuchungen über den Blutzucker bei Neugeborenen. Pediatria 43, 298 (1935)
Fisher, A.M. and D.A. Scott	The insulin content of the pancreas in cattle of various age. J.biol.Chem. 106, 305 (1934)
Fopp, J.	Zit. nach H. Büsching Diss. Köln 1962, Helvet. med. Acta 6, 466 (1939)
Frank, H. und E. Kirberger	Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung der "wahren Glucose" und Galactose in 0,05 cm^3 Blut. Biochem. Zschr. 320, 359 (1950)
Franke, W. und F. Lorenz	Zur Kenntnis der sog. Glucoseoxydase I. Liebigs Ann. Chem. 532, 1 (1937)
Franke, W. und M.Deffner	Zur Kenntnis der sog. Glucoseoxydase II. Liebigs Ann. Chem. 541, 117 (1939)

Froesch, E.R. and A.E.Renold	Spezific enzymatic determination of glucose in blood and urine using glucose oxydase Diabetes 5, 1-6 (1956)
Fujita, A. und I. Jwatake	Bestimmung des echten Blutzuckers ohne Hefe. Biochem. Z. 242, 43 (1931)
Furuhjelm, U., J. Harri, J. Puranen and N. Hallmann	Blood sugar and other reducing substances in the blood of children. Ann. Paediat. Fenn. 2, 199 (1956)
Gaede, K.	Zit. nach J. Brock. Der Kohlenhydratstoffwechsel. Biol. Daten f.d.Kinderarzt (1954)
Gittleman, J.F. and I.B. Pincus	Blutzucker- und Zitronensäurespiegel bei Neugeborenen. Pediatrics 9, 38 (1952)
Grasso, E. e P. Boncompagni	Blutzuckergehalt und Blutzuckerbelastungsproben bei normal- und übergewichtig Geborenen Ann. Ostetr. 79, 519 (1957)
Gross, H.	Über die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Med.Welt Nr. 44, 2303 (1961)
Hagedorn, H.G. und B.M.Jensen	Zur Mikrobestimmung des Blutzukkers mittels Ferricyanid I. Biochem.Z. 135, 46 (1923) Die Ferricyanidmethode zur Blutzuckerbestimmung II. Biochem. Z. 137, 92 (1923)
Harding und Downs	Zit. nach G. Specht. Enzymat. Glukose Bestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Hartmann, A.F. und J.C.Jaudon	Zit. nach H.Büsching Diss. Köln 1962, J. Pediatr. 11, 1 (1937)
Hartmann, M.D. und F. Alexis	Pathologic physiology in some disturbances of carbohydrate metabolism J. of Pediatrics 47, 537 (1955)
Haslewood und Strookman	Zit. nach G. Specht. Enzymat. Glukose Bestimmung Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)

Hinsberg und Lang	Med. Chemie 3. Aufl. S. 346-54 Verlag Urban und Schwarzenberg
Holzmann	Zit. nach G. Specht. Enzymat. Glukosebewtimmung Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Hugget, A.S.G. and D.A.Nixon	Enzymic determination of blood glucose Biochem. J. 68 Nr. 1, 12 (1956) Lancet II, 368 (1957)
Illingwarth, B.G., T.Cori and C.F.Cori	Amylo - 1,6 - Glucosidase in muscletissue in generalized glycogen storage disease. J. biol. Chem. 218, 123 (1956)
Keilin, D. and E.F.Hartree	Properties of glucose oxydase (Notatin) Biochem. J. 42, 221 (1948) The use of glucose oxydase (Notatin) for the determination of glucose in biological material and for the study of glucose-producing systems by manometric methods. Biochem. J. 42, 230 (1948) Specifity of glucose oxydase (Notatin) Biochem. J. 50, 331 (1952) Biological catalysis of mutarotation of glucose Biochem. J. 50, 341 (1952)
Keston, A.S.	Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstr. of Papers 129th Meeting, Dallas, Texas Americ. Soc. April (1956) p. 31 c.
Ketteringham, R.C. and B.R.Austin	Zit. nach J.Brock. Biolog.Daten für den Kinderarzt.Amer. J.Med. Sci. 195, 318 (1938)
Komrower, G.M.	Blutzuckerspiegel bei Kindern diabetischer Mütter. Arch. Dis. Child 29, 28 (1954)
Köhler, A.	Der Blutzuckerspiegel während der Neugeborenenperiode und seine Beziehungen zum physiologischen Gewichtsverlust. Arch. Gynäk. 149, 421 (1932)
Kugelmass, H.	Preventing loss of weight in the new-born.

R.E.L.Berggren and M. Cunnings	Amer.J.Dis. Child, 46, 280)1933)
Lange de, C.D. en H.Schut	Mededeelingen van den Burg Geneest Dienst Batavia (1918) Nr. 3, 1
Lange de, C.	Contribution to the pathology of the new-born child and of the young infant. Anaal. Pediatrici 173, 345 (1949)
Laqueur, W.	Zit. nach H.Büsching Diss. Köln 1962 Bull. Fac. Med. Istanbul 12, 221 (1949)
Leuthardt, F.	Physiolog. Chem. 14. Auflage W. de Gruyter Verlag (1959)
Lewis, R.G. and S.R.Benedict	A method for the estimation of sugar in small quantities of blood. J. of Biol. Chem. 20, 61 (1914/15)
Liebe, S.	Monatsschr. f. Kinderheilk. 83 (1940) Zit. n. H.Büsching
Löschke, A.	Über Leberschädigungen im Säuglingsalter. Z. ärztl. Fortb. 51, 421 (1962)
Majewski, A.	Beobachtungen an Neugeborenen diabetischer Mütter. Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 25 (1953)
Mayer, J.B.	Über den Blutzuckerspiegel im Kindesalter. Zeitschr. für Kinderheilk. 69, 232 (1951)
Martinolli, A.	Über den Blutzuckergehalt des Neugeborenen und der Mutter. Jb. Kinderheilk. 20, 657 (1927)
Mc Allister und Niemann	Zit. nach G. Specht Enzymat. Glukose-Bestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Mc Kittrik, J.B.	Serial blood sugar determinations of normal newborn infants. J.Pedriatr. 16, 151 (1940)
Mellinghoff, C.H. und W. Kohleik	Xylosezufuhr und enzymatische Blutzuckerbest. bei Diabetikern. Klin. Wochschr. 54, 712 (1959)

Mengert und Laughlin	Thirtythree pregnancies in diabetic women. Innere Med. u.Kinderheilk. Band 4, 378 (1953)
Middleton, J.E. and W.J. Griffiths	Rapid colorimetric micro-method for estimating glucose in blood and C.S.F. using glucose oxidase. Brit. med. J. No. 5060, 1525 (1957)
Middleton, J.E.	Experience with a glucose-oxydase method for estimating glucose in blood and C.S.F. Brit. med. J. I, 824 (1959)
Miller, R.D.	Enzyme tests for glucose. Lancet I, 106 (1958)
Miller, van Slyke	Zit. nach G. Specht Enzymat. Glukose-Bestimmung Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Müller, D.	Studien über ein neues Enzym. Biochem. Z. 199, 136 (1928)
Nakamura, N.	Untersuchung über das Pankreas bei Föten, Neugeborenen, Kindern und im Pubertätsalter. Virchows Archiv 253, 286 (1924)
Nelson, N.	A photometric adaptation of somogyi method for the determination of glucose. J. Biochem. 153, 375 (1944)
Nord, F.F. und W. Engel	Boebachtungen bei der Vergärung von Biosen durch Fusarium lini Bolley. IV. Mitteilung zur Biochemie der Fusarien. 17. Mitteilung zum Mechanismus der Enzymwirkung. Biochem. Z. 296, 153 (1938)
Norval, M.A., R.L.J. Kennedy and J. Berkson	Blood sugar in newborn infants. J. Paediat. 34, 342 (1949)
Oakley, W.	Prognosis in diabetic pregnancy. Brit. med. J. 1, 1413 (1953)
Pedersen, J.	Diabetes and pregnancy blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. Danish Science Press Ltd. (1952)

Pedersen, J. und Mitarbeiter	Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. Acta endocrinol. 15, 33 (1954)
Pfleiderer, G. und L. Grein	Eine enzymatische Bestimmung der D(+)Glucose im Blut. Biochem. Z. 328, 499 (1957)
Pietrangeli, B. Panara e F. Stefano	Untersuchungen über die Glykämie der Frühgeborenen. clin. pediatr. (Bologna) 4, 794 (1959)
Pincus, J.B., J.F. Gittleman, M.Saito and A.E.Sobel	A study of plasma values of sodium, potassium, chlorid, carbon, dioxide, carbon dioxide, sugar, urea and the protein basebinding power, p_H and hematocrit in prematures on the first day of life. Pediatrics 18, 39 (1956)
Randall	Pregnancy associated with diabetes. Amer. J. Obstetr. 54, 618 (1947)
Randall und Rynerson	Delivery and care of newborn infant of diabetic mother. J.Amer. Med. Ass. 107, 918 (1947)
Reenkola, M.	Der normale Blutzuckerspiegel des Neugeborenen. Acta obstetr. scand. Stockholm 20, 35 (1940)
Revesz, T. und M. Turolt	Über die Beziehungen zwischen fötalem u. mütterlichem Blutzucker. Zbl. Gyn. 50, 985 (1926)
Riviere, M., J.Riviere et P. Seiglan	Über das Neugeborene einer diabetischen Mutter. Bull. Fed. Soc. Gynec. et Obstetr. 4,84 (1952)
Rossi, E.	Marburger Symposion, Herrenchiemsee 10.-13.9.1958
Rossi, E., F. Vassella und H.Schwamm	Geigy Coll. Bern (1958)
Rominger, E.	Vegetative Diathese im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 89, 241 (1930)
Salo	Zit. nach G. Specht. Enzymat. Glukose-Bestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)

Schaffer und Hartmann	Zit. nach G. Specht. Enzymat. Glukose-Bestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Schear, E.W.E.	The effect of temperature on the content of sugar in the blood of the albino rat. Amer. J. Physiol. 99, 555 (1931)
Schiff, E. und C. Choremis	Experimentelle Exsikkose und Kohlenhydratstoffwechsel. JB. Kinderheilk. 114, 42 (1926)
Schlomka G. und H. Frentzen	Zur Frage der Blutzuckerregulation. II. Mitteilung. Über das Ausmass und die Altersabhängigkeit der Schwankungen der unbeeinflussten Vormittagsblutzuckerkurven des Gesunden. Klin. Wochenschr. 17, 1, 48 (1938)
Schmidt, F.	Die Bestimmung der Glukose im Blut mit Hilfe von Enzymreaktionen. Röntgenlabor. Praxis 12, L75 (1959)
Schretter, G. und M. Wuttke	Über enzymatische Blut- und Liquorbestimmung in der pädiatrischen Klinik. Dtsch. Gesundheitswesen 16, 2, 12, 65 (1961)
Schretter, G. und H. Nevinny	Der Blutzucker in den ersten Lebenstagen. Z. Geburtsh. 98, 258 (1930)
Schön, H. und B. Bucke	Eine fermentative Methode zur kolorimetrischen Bestimmung der Glucose in Kapillarblut. Ärzt. Labor 4, 49 (1958)
Schwamm, H.A.	Die periphere Glucoseverwertung nach intravenöser Glukagonbelastung. Helv. Paediat. Acta 12, 361 (1957)
Seifert, G.	Die phys. Entw. d. Kindes, Linneweh (1959)
Shelley, H.J.	Ciba Foundation Symposion Somatic Stability in the Newly Born (1961) S. 68 f.

Sherman, H.G. und Mitarbeiter	J. of biol. Chem. 113, 247 (1936)
Somogyi, M.	A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. J. of biol. Chem. 86, 655 (1930) A plagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. J. of biol. Chem. 117, 771 (1937) A new reagent for the determination of sugars. J. of biol. Chem. 160, 61 (1945)
Specht, G.	Enzymatische Glukose-Bestimmung Therapie des Monats (Boehringer) 5, 205 (1959)
Spivek, M.L.	Microchemical blood for normal five-day-old newborn infants J. of pediatr. 48 581 (1956)
Stave, U.	Entwicklung d. Kindes Springer Verl. (1959)
Stave, U.	Habilitationsschrift Marburg (1959)
Stegmann, H. und H. Beck	Die doppelte Traubenzuckerbelastung nach Straub Traugott beim Neugeborenen. Ärztl. Forschung 9, 406 (1955)
Südhoff, H.	Über den Kohlenhydratstoffwechsel der Arterienwand. Pflügers Arch. 252, 551 (1950)
Südhoff, H.	Die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) 5, 203 (1960)
Svensgaard, E.	Blood Sugar in Infantile Tetany. Acta paediad. 12, Suppl. 4 (1931)
Talbot, F.B., E.B. Shaw and M.E.Moriarty	Hypoglycemia and acidosis. Amer. J. dis. Child Vol. 28, 2, 250 (1924)
Teller, J.D.	Direct, quantitative, colorimetric determination of serum or plasma glucose. Abstr. Amer. Soc. 130th Meeting 69c (1956)

Toman, M.	Blutzuckerwerte bei Frühgeborenen und ausgetragenen Neugeborenen. Ceskoslov. Pediatr. II, 760 (1956)
Villee, C.A.	Regulation of blood glucose in the human fetus. J.appl. Physiol. 5, 437 (1953)
Villee, C.A.	Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 19, 186 (1954)
Warburg, O.	Über den Stoffwechsel der Tumoren (1926)
Warburg, O. und W. Christian	Isolierung und Kristallisation des Gärungsfermentes
W. Christian	Zymohexase. Biochem. Z. 314, 149 (1949)
Ward, O.C.	Blood sugar studies on premature babies. Arch. Dis. Childh. 28, 194 (1953)
Wierzuchowski und Mitarbeiter	Zit. nach G. Specht. Enzymatische Glukose-Bestimmung. Therapie des Monats (Boehringer) Nr. 5 (1959)
Wolf, H.	Blutzucker bei Neugeborenen. Klin. Wochenschr. 38 J. II, 87 (1960)
Woodyatt, R.T.	Objects and method of diet adjustment in diabetes. Endocrinology a. Metabolism 6, 864 (1922)
Worm, M.	Über das Blutzuckerverhalten von Neugeborenen diabetischer Mütter. Geburtsh. u. Frauenheilk.17, 1110 (1957)

L e b e n s l a u f

Als viertes Kind des Schulrates Fritz Weikert und seiner Ehefrau Margarete geb. Schöck bin ich am 14.April 1933 in Künzelsau geboren.
1940-44 besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Oberschule in Ludwigsburg.
Am 20. Februar 1953 legte ich an der Mörike-Oberschule in Ludwigsburg das Abitur ab.

Nach dem Tode meines Vaters begann ich im Sommersemester 1954 an der Eberhard Karls Universität zu Tübingen mit dem Studium der Medizin.

Eine lange, schwere Krankheit zwang mich mein Studium im Jahre 1958 aufzugeben.
Im Sommersemester 1959 begann ich noch einmal mit dem Medizinstudium an der Julius-Maximilians Universität Würzburg.

Am 4. Mai 1960 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung erfolgreich ab.
Die ärztliche Vorprüfung beendete ich am 21. Oktober 1961 auch an der Universität Würzburg.

Seit dem Wintersemester 1961/62 studiere ich wieder an der Universität Tübingen.

Am 1. Juni 1962 verheiratete ich mich mit der zweiten Tochter des Oberschulrates Mohr in Biberach.

Meine Doktorarbeit schloss ich im März 1964 an der Universitäts Frauenklinik in Tübingen ab.

Am 14. Dezember 1964 beendete ich nach elf medizinischen Semestern an der Eberhard-Karls Universität zu Tübingen das Staatsexamen.

Fritz Weikert

Ludwigsburg/Württ., 4. Februar 1965

Herrn Prof. Dr. Roemer danke ich für das Überlassen des Arbeitsplatzes an der Universitäts Frauenklinik Tübingen.

Herrn Privatdozent Dr.G.Jung bin ich für die Zuweisung des Themas und für die immer freundliche und einsatzbereite Hilfe bei der Durchführung der Arbeit zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Gesamtherstellung: **DIE REPROGRAFIE** · Karl Mayer KG.
Stuttgart N Friedrichstraße 45